

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

779
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madeleine DE RODELLEC DU PORZIC

Née MARTIN DE GIMARD

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 11 août 1905, à Montpellier (Hérault).

L'Érythromyélose aiguë

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madeleine DE RODELLEC DU PORZIC

Née MARTIN DE GIMARD

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 11 août 1905, à Montpellier (Hérault).

L'Érythromyélose aiguë

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAM.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	CHIRAY.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	{ GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	{ JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FÉY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY ..	Pharmacologie.

MM.	
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULÉ.	
CHABROL.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL-	
LERY-RADOT.	
SÉZARY.	

MM.	
BASSET.	} Clinique chirurgicale
BROCO.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
MOURE.	
QUÉNU.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

LE DOCTEUR JULES MARTIN DE GIMARD

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

*Enlevé prématurément à l'hématologie
qu'il avait commencé de servir.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR N. FIESSINGER

Professeur de Médecine Expérimentale à la Faculté de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Necker.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui fut notre Maître dans les Hôpitaux
et qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CHEVALLIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Cochin.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,
nous exprimons notre profonde reconnais-
sance pour son bienveillant accueil et pour
les précieux conseils qu'il nous a prodi-
gués au cours de cette étude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Externat.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL

MONSIEUR LE DOCTEUR MAY

MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LIAN

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT-CLEMENT

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

INTRODUCTION

La leucémie (ou mieux : la leucose) aiguë est caractérisée par l'association de trois syndromes, correspondants à l'altération des trois catégories de lignées sanguines :

Série rouge : syndrome anémique.

Série capillaro-plaquettaire : syndrome hémorragique.

Série blanche : syndrome leucoblastique.

C'est la leucoblastose qui caractérise la leucose aiguë.

Or, il existe une affection qui ressemble absolument à la leucose aiguë; — qui a la même anémie et le même syndrome hémorragique, qui a le même aspect clinique et la même évolution, tantôt très rapide, tantôt moins aiguë, tantôt même échelonnée sur une demi-année environ; — mais dont la figure sanguine n'est pas transformée par l'existence d'une leucoblastose intense. Il y a bien un grand nombre de cellules nucléées anormales. Mais ces cellules nucléées ne sont plus de la série blanche; ce ne sont pas des leucoblastes. Ils appartiennent à la série rouge; ce sont des érythroblastes.

C'est cette affection que Di GUGLIELMO a remarquablement étudiée et appelée érythrémie aiguë. Ce nom nous semble malheureux, au moins en France, où l'on appelle érythrémie la polyglobulie de Vaquez. Di GUGLIELMO et ses élèves emploient encore le terme de myélose érythémique aiguë. Avec notre maître M. Paul CHEVALLIER, nous préférons celui d'érythromyélose aiguë, la leucose aiguë étant la leucomyélose aiguë.

Entre ces deux types extrêmes, la leucomyélose aiguë ou leucose aiguë, classique et fréquente, d'une part, et l'érythromyélose aiguë plus rare, mais non exceptionnelle, existe-t-il une séparation complète ? C'est là un point que nous discuterons au cours de ce mémoire. Mais ce qui est certain, c'est que la série rouge n'est pas la seule à réagir dans l'érythromyélose aiguë.

Si certains cas paraissent presque purs, d'autres montrent avec évidence une réaction de la lignée blanche, en particulier, une réaction myélocytaire avec myélocytes granuleux dans le sang. Ce fait a une grande importance puisque c'est en réalité une érythromyélose aiguë avec myélocytose que LEUBE a décrit sous le nom de leucanémie : la leucanémie prise dans le sens de l'auteur qui en a créé le nom, nous paraît se confondre avec l'érythromyélose aiguë.

HISTORIQUE

La question ne commença à retenir l'attention des hématologistes qu'après le mémoire de von LEUBE en 1900.

La leucanémie de Leube. L'observation princeps de LEUBE concerne un enfant de dix ans qui mourut d'anémie intense à évolution aiguë. Dans le sang, hématies nucléées en nombre important, myélocytose, nulle leucocytose ni éosinophilie; à l'autopsie, nulle nappe de leucoblastes dans la moelle, nul amas leucoblastique dans les organes. Se référant aux classifications d'EHRlich et LATZARUS, l'auteur faisait remarquer que son cas ne rentrait ni dans le cadre de l'anémie pernicieuse, ni dans celui des leucémies aiguës; il créa le nom de Leucanémie.

En 1899, von KÖRMÖCZI avait déjà publié un cas analogue à celui de LEUBE. VON LUCE en 1902, GRAUPE, PARKES-WEBER en 1904, MATTIROLO, BUSHNELL et HALL, DRYSDALE, ELMER, HURTER l'année suivante, KERSCHENSTEINER, Marg. LÉVY, MEYER-HEINICKE, HIRSCHFELD et PAPPENHEIM, etc..., décrivent à leur tour des cas de leucanémie. Mais le terme se vide peu à peu de son sens primitif. Les auteurs font remarquer que toute leucémie aiguë s'accompagne d'une anémie gravissime. Négligeant le contraste, mis en relief par LEUBE, entre l'intensité de l'érythroblastose et l'extrême pauvreté de la réaction leucocytaire embryonnaire ou jeune, et ne s'attachant qu'à l'anémie, ils déclarent que toute leucémie aiguë est une leucanémie et ils en discréditèrent le nom.

L'érythrémie aiguë de di Guglielmo. En 1917, di GUGLIELMO décrit un cas qu'il définit comme une myélose globale érythroleucopiastrinémique et il soutient qu'est primitive l'atteinte simultanée de tout le tissu médullaire. Bientôt Mo-

RESCHI, WINTERFELD, PARRISIUS, GHIRON, REITANO, MUSANTE, TREATGOLD, HARTMANN et VOIT décrivirent des cas de myélose leucémique avec forte réaction érythroblastique secondaire. En 1926, di GUGLIELMO publie deux cas d'érythrémie pure dans lesquels les lésions sont limitées au système érythropoïétique avec érythroblastose allant jusqu'à 95 % des globules blancs, présence de cellules immatures et indifférenciées de la série rouge, anisocytose, poïkilocytose. Il considère la présence de quelques myélocytes et métamyélocytes comme une réaction secondaire du système granulocytopoïétique. Dans un troisième cas, les mégalo blastes étaient prédominants (25 %) et il pose le diagnostic d'érythrémie aiguë mégalo blastique. Dans trois cas suivants de di GUGLIELMO, la réaction du système réticulo-endothélial est prévalente et on trouve de nombreuses cellules endothéliales dans le sang circulant.

ESPOSITO en 1926, publie un cas de myélose érythémique hypoplastique; en 1927, OMODEI ZORINI décrit une érythrémie aiguë mégalo blastique avec phénomènes de purpura hémorragique. Dans ces dix dernières années, la littérature italienne s'enrichit d'une trentaine de nouveaux cas de la même maladie.

En France, en 1918, NOBÉCOURT, GÉRAUD et Ch. RICHTER fils, décrivent un « syndrome intermédiaire entre l'anémie pernicieuse aiguë et la leucémie aiguë » qui est un cas typique d'érythromyélose aiguë. Récemment notre maître, M. Paul CHEVALLIER en a rapporté deux observations avec Madame Z. ELY. A l'occasion de cette communication, MALLARMÉ en a résumé un cas.

L'importance des travaux de di GUGLIELMO est telle que c'est à juste titre qu'il a été donné à l'Erythromyélose aiguë le nom de « maladie de di Guglielmo ».

PREMIERE PARTIE

ETUDE CLINIQUE

I

Etiologie. — Clinique.

AGE ET SEXE. — L'affection frappe surtout les sujets jeunes, enfants, adolescents, adultes jeunes, mais frappe aussi les adultes. On ne note pas de prédominance nette pour l'un ou l'autre sexe.

GÉNIE ÉPIDÉMIQUE. — Il semble bien que la maladie soit plus fréquente dans certaines régions et à certaines époques. C'est ainsi qu'actuellement elle semble moins exceptionnelle en France, au nord de la Loire. Cependant on n'observe ni contagion familiale, ni épidémies nettes.

Peut-être les acmés d'apparition de l'érythromyélose aiguë coïncident-ils avec les acmés de leucémie aiguë ?

CAUSES PRÉDISPOSANTES. — Il ne semble en exister aucune. Le plus souvent, les sujets atteints par la maladie ne présentaient aucune tare héréditaire ou acquise. Ni la syphilis, ni la tuberculose, ni le paludisme..., ne jouent un rôle. Dans le cas où le Wassermann a été fait (deux cas de M. P. CHEVALLIER, etc...) il a été négatif. Il n'est positif que dans de rares cas (MIRAGLIA del GIUDICE, NOTO...).

II

Le syndrome clinique complet.

Lorsque le syndrome clinique est complet, le malade semble de prime abord être atteint de leucose aiguë.

L'ASPECT GÉNÉRAL DU MALADE. — Le malade est pâle. La pâleur frappe d'emblée l'observateur. La peau est blanc jaunâtre, terreuse ou cirreuse, les muqueuses sont décolorées. La décoloration est pure, sans trace d'ictère. Ces malades pâles sont gras, s'ils étaient antérieurement gras; ils ont pu perdre du poids : ils l'ont perdu aux dépens de leurs muscles; le pannicule adipeux reste épais.

Nul œdème, en général. Cependant, à la période terminale, peut apparaître du gonflement mou des membres inférieurs (LUCE, DONATI, femme enceinte de sept mois), des paupières et des mains (LEUBE); exceptionnellement apparaît un anasarque (GRAUPE).

LES HÉMORRAGIES. — Le syndrome hémorragique est constant, au moins à une période avancée de l'évolution. Assez volontiers même, c'est une hémorragie importante qui attire l'attention au début (métrorragie ou ménorragie : GRAUPE, Paul CHEVALLIER; hémorragie par avulsion dentaire : LAZZARO; épistaxis répétées : LEUBE, GRAUPE, FERRATA, NOBÉCOURT, LAZZARO, Paul CHEVALLIER), les gengivorragies sont fréquentes (LUCE, GRAUPE, MATTIROLO, LIAMBIAS, DONATI, Paul CHEVALLIER); des hémorragies rétiniennees ont été observées par LEUBE, LUCE; des taches purpuriques (pétéchies et ecchymoses) sont signalées par KÖRMÖCZI, LUCE, MATTIROLO, NOBÉCOURT, LAZZARO, P. CHEVALLIER et la plupart des auteurs. Le purpura est de règle et *précoce* : lorsqu'on interroge les malades ils signalent très souvent que quelques ecchymoses spontanées ont été remarquées alors que la fatigue et la pâleur étaient encore modérées (par exemple, cas II, inédit, de M. Paul CHEVALLIER).

L'ÉTAT GÉNÉRAL. — La fatigue est un des signes qui attire l'at-

tention. Assez modérée dans les cas trainants pour que certains malades puissent encore vaquer, pendant plusieurs heures par jour, à leurs occupations habituelles, elle est en règle assez forte pour condamner le patient au repos complet au lit.

LA DYSPNÉE existe comme dans toutes les anémies graves; c'est une tachypnée avec sensation d'oppression qui apparaît lors des efforts et qui se produit bientôt pour les efforts les plus minimes. Il est rare cependant qu'elle soit forte.

L'anorexie n'est pas un symptôme de la maladie. Le plus souvent elle n'est que terminale. Beaucoup de patients signalent qu'ils mangent avec plaisir et beaucoup.

Quelques auteurs (LEUBE, GRAUPE, LUCE, P. CHEVALLIER) ont observé, à la période d'anémie intense, des vomissements non alimentaires.

LA FIÈVRE est un symptôme constant, mais elle peut avoir divers aspects. Le plus souvent, elle est peu élevée à 38°, 38°5, rémittente et discontinue. Parfois la température est élevée à 39° ou 40°. Dans tous les cas, le caractère essentiel de la fièvre est d'être irrégulière. Elle rappelle la courbe de température des leucoses aiguës.

LE POULS est généralement petit, rapide, irrégulier. Dans le cas de CANALE et dans celui de LAZZARO, le pouls est petit, fréquent mais bien rythmé. Dans le cas de BRUGI, pouls à 130, arythmique. Chaque fois que le pouls a été bien étudié, son accélération est apparue plus grande que ne le comporterait la température.

L'URINE est normale ou contient une très petite quantité d'albumine, plus rarement d'urobiline.

L'EXAMEN DES ORGANES LYMPHOHÉMOPOIÉTIQUES, DE LA RATE ET DU FOIE.

a) *La recherche des adénopathies.* L'absence ou la pauvreté des réactions adénopathiques est un des caractères fondamentaux de la maladie. La plupart du temps, il n'est découvert

aucun ganglion. De petites et peu nombreuses adénopathies sont signalées : dans la plupart des aires ganglionnaires par MATTIROLO, LATTES; dans les aînes, par GRAUPE, BUSHNELL; à l'épitrachlée droite et dans l'aisselle gauche par DONATI; aux aisselles et aux aînes par LAZZARO; à la nuque et au cou par LUCE...

b) LA RATE. Toujours augmentée de volume à l'autopsie, la rate l'est presque toujours en clinique : on la percute sur plus de trois travers de doigts, elle est souvent accessible à la palpation. Cette hypertrophie de la rate existe, en général, dès que la pâleur a attiré l'attention. La rate grossit au cours de l'évolution, mais il est exceptionnel qu'elle atteigne un très grand volume.

DI GUGLIELMO (II^e cas), BUSHNELL et HALL, signalent une forte splénomégalie, de même que LATTES (nourrisson de sept mois, rate dépassant d'un centimètre la ligne transversale ombilicale). Chez les malades de DI GUGLIELMO (cas II), de BUSHNELL et HALL, de LUCE, de FERRATA, de LAZZARO..... le pôle inférieur déborde d'un à quelques travers de doigts le gril costal. L'organe est *dur*, lisse, parfois sensible à la pression (LEUBE). Dans le cas II (inédit), de M. Paul CHEVALLIER, la rate affleure le rebord costal. NOBÉCOURT, GRAUPE, MATTIROLO, DONATI, Paul CHEVALLIER (cas I) ne peuvent palper la rate; tantôt, elle est nettement augmentée à la percussion (les premiers auteurs), tantôt (les derniers auteurs) elle semble normale ou presque normale. En règle, le volume splénique s'accroît au cours de l'évolution. LAZZARO, par exemple, voit la rate déborder d'un centimètre, puis de deux travers de doigts quelques jours avant la mort. Peut-être, dans certains cas, peut-elle diminuer dans la période agonique : dans un cas, DI GUGLIELMO a constaté ce fait avec la plus grande netteté; il a vu aussi le pôle splénique varier, suivant les jours, de plus d'un centimètre.

c) LE FOIE. Au début, le foie paraît en général normal. Son volume augmente, en règle, par la suite, mais l'hypertrophie reste presque toujours modérée. Il est parfois remarqué une certaine sensibilité à la palpation. Chez l'enfant, l'hépatomégalie semble être plus constante et très marquée. Dans le cas de DI

GUGLIELMO, qui se rapporte à un nouveau-né, le foie pesait 200 grs. Dans le cas de LATTES (enfant de sept mois), il dépassait l'arc costal de trois travers de doigt. Chez le malade de LAZZARO (adulte), le bord inférieur du foie est au début à deux travers de doigts de l'arc costal, à trois dans les jours suivants. BUSHNELL et HALL trouvent un foie très augmenté de volume. LEUBE le trouve modérément augmenté. GRAUPE, MATTIROLO, FERRATA, DONATI, le trouvent normal. Des oscillations de volume ne sont pas exceptionnelles. Parfois aussi, l'hépatomégalie atteint un maximum, puis diminue alors que l'affection s'aggrave : dans un cas de di GUGLIELMO, le rebord inférieur était d'abord à six centimètres du gril costal sur la ligne mamelonnaire; il remonta ensuite de façon très sensible.

d) LES OS. Très souvent l'examen des os ne révèle aucune particularité. Assez souvent, cependant, certains os sont un peu douloureux ou sensibles. C'est ainsi que MATTIROLO, LEUBE signalent une douleur à la pression de la diaphyse des os longs, en particulier du tibia; LUCE, FERRATA, di GUGLIELMO observent que la percussion du sternum est anormalement douloureuse; que NOBÉCOURT, GÉRAUD et CH. RICHET fils disent que les os et les articulations étaient douloureux spontanément et à la pression.

L'EXAMEN COMPLET.

LA BOUCHE ET LA GORGE. — Comme dans la leucose aiguë, il n'existe pas de langue lisse de HUNTER. La plupart du temps, la *langue* est pâle, mais autrement normale. Isolés sont les cas de di GUGLIELMO (glossite très grave avec douleurs violentes de la bouche et de la langue), de OMODEI-ZORINI (papillite linguale).

LES GENCIVES, LA GORGE ET LES AMYGDALES sont presque toujours normales. Cependant, on peut parfois noter quelques modifications. Au début de l'affection, le malade de cette observation avait présenté sur l'amygdale droite un enduit jaune verdâtre non diphthérique; cette amygdalite guérit complètement et ce n'est que deux mois plus tard qu'apparut une stomatite ter-

minale identique à celle de la leucose aiguë. LAZZARO a vu une rougeur diffuse des amygdales, du pharynx et des gencives. Nous reparlerons des complications infectieuses et ulcéreuses qui sont très rares.

L'ESTOMAC a été peu étudié. La seule gastroscopie qui ait été faite est celle du cas de M. Paul CHEVALLIER, où les vomissements étaient fréquents : *la muqueuse était normale*; sans doute, elle apparaissait très pâle, mais elle n'était pas fragile et il n'existait pas d'hypersécrétion. Au milieu des plis normaux, on voyait deux hématomes, éléments se surélevant en cônes d'environ trois millimètres, larges de 3 à 4 mm., de couleur pourpre et contenant un petit lacis de capillaires : au purpura cutané s'ajoutait du purpura gastrique.

Le suc gastrique contient de l'acide chlorhydrique (tendance à l'hyperchlorhydrie, cas de STORTI; acidité totale normale, cas de POUCHÉ).

LE CŒUR ET LES VAISSEAUX. Il est fréquent de trouver au cœur un souffle anémique (DONATI, LUCE, LAZZARO, BUSHNELL et HALL.), LEUBE, NOBÉCOURT, FRUGONI, observent un rythme de galop. La matité cardiaque est parfois un peu augmentée et on peut entendre des frottements péricardiques (LAZZARO).

La tension artérielle ne semble pas subir de modifications importantes. Cependant, dans le cas II de M. Paul CHEVALLIER, la minima est très basse avec une grande différentielle : TA : 17-5. (PACHON), la moyenne : 7, l'indice oscillométrique : 7 à 8.

APPAREIL RESPIRATOIRE. Les poumons sont peu touchés. Quelques observations signalent une bronchite diffuse ou localisée qui semble n'être qu'un épiphénomène au cours de l'évolution de la maladie. Bien que les hémorragies soient fréquentes, aucun auteur ne signale d'hémoptysie.

III

L'évolution.

LE DÉBUT. — Le début se fait en pleine santé. Il est progressif ou brusque.

Début progressif. — L'affection commence par une période prodromique dont la durée, très variable peut être de quelques jours à plusieurs mois; elle est marquée par des signes généraux : fatigabilité, sensation de lassitude, parfois, petites poussées fébriles. Les malades se plaignent de céphalée, de douleurs fugaces dans les articulations, l'abdomen; parfois de l'inappétence; la peau et les muqueuses se décolorent. Tous ces signes s'accroissent progressivement. Il n'est pas rare que, dès cette période, s'installe à bas bruit le syndrome hémorragique : chez la femme, règles plus abondantes et plus prolongées, souvent des épistaxis, parfois une hémorragie consécutive à une avulsion dentaire (cas de LAZZARO), parfois des ecchymoses spontanées (cas II) de M. Paul CHEVALLIER)...

Début brusque. — En quelques jours, apparaissent des phénomènes morbides alarmants : asthénie, pâleur hémorragiques cutanées et autres...

LA PÉRIODE D'ÉTAT. Le malade se présente comme anémique avec syndrome hémorragique généralement modéré. C'est de prime abord, une leucémie aiguë ou une aleucie hémorragique.

Sur un fond général de fatigue et d'anémie, la symptomatologie varie suivant les cas. Il serait possible de décrire un grand nombre de formes cliniques qui, cependant, à notre avis, ne sont pas assez tranchées pour justifier des tableaux spéciaux.

L'anorexie est de règle et il est fréquent que les malades aient des nausées. Mais, parfois, l'appétit est remarquablement conservé, le malade est insatiable et il engraisse : le cas II (inédit) de M. Paul CHEVALLIER en est un bel exemple.

Comme dans la leucomyélome aiguë, le syndrome hémorragique, bien que volontiers non apparemment grave, est précoce et s'aggrave de façon à peu près progressive. Mais il est des cas où il est alarmant dès le début et d'autres où il ne s'avère au clinicien qu'à une période tardive.

TERMINAISON. Les signes s'accroissent progressivement, l'anorexie est complète avec vomissements muqueux, la faiblesse est extrême. La fièvre, toujours irrégulière survient parfois par poussées à 39° ou 40° pendant quelques jours. Les hémorragies sont fréquentes. Le volume du foie et de la rate présente des oscillations irrégulières. Parfois, l'apparition d'un coma précède de un ou deux jours l'issue toujours fatale de la maladie. La mort survient par affaiblissement intense, hémorragie ou collapsus cardiaque. Il n'est pas rare que le malade s'éteigne peu à peu, ou que, en prononçant quelques mots, il retombe inanimé.

Comme dans la leucémie aiguë, le patient ne souffre que de dyspnée et de faiblesse; le plus souvent il conserve sa lucidité jusqu'à la dernière minute et, s'il tombe dans la torpeur, il comprend encore ce qu'on dit autour de lui. Il se sent si bien mourir, il est si faible, qu'il accepte la mort qu'il voit venir et qu'à ses proches il dit adieu avec calme.

La guérison n'a été signalée que dans un cas fort douteux où la splénectomie fut faite avant l'apparition des signes caractéristiques de la maladie.

Les COMPLICATIONS : il n'est quasi jamais signalé de complications.

La bouche et la gorge restent normales.

Le malade de LLAMBIAS fit une amygdalite phlegmoneuse.

On ne saurait trop répéter que le tissu lymphoïde n'était pas atteint; les stomatites et amygdalites pseudo-scorbutiques qui sont fréquentes dans la leucémie aiguë, ne s'observent pas dans l'érythromyélose aiguë. Cependant MATTIROLLO signale une tuméfaction de l'amygdale avec points gangréneux, LUCE a observé l'évolution d'une gengivite ulcéreuse avec odeur fétide de l'haleine, suivie d'une stomatite ulcéreuse grave avec grosse adénopathie sous-maxillaire, deux jours avant la mort. Dans le cas de MATTIROLLO, il existait quelques petits ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux et l'autopsie montra une hyperplasie générale du système lymphatique avec très grand nombre de lymphocytes grands et petits dans la rate et la moelle. Dans le cas de Von LUCE, il existait aussi quelques petits ganglions, 86 % leucocytes étaient agranuleux. On se demande si ces cas n'asso-

cient pas au syndrome érythromyélosique un petit syndrome leucosique et s'ils ne mériteraient pas le nom d'érythroleucomyélome aiguë.

LES MODIFICATIONS DE L'ÉVOLUTION SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT.

Trois médications semblent modifier les symptômes.

La première est l'extrait de plaquettes, qu'a prescrit à hautes doses et par ingestion notre maître M. Paul CHEVALLIER. Sous son influence le syndrome hémorragique s'atténue et peut même disparaître. A l'amélioration clinique correspond une amélioration légère du syndrome humoral hémogénique.

La seconde est la transfusion sanguine. Les auteurs qui conseillent de grandes transfusions ont vu se relever extraordinairement l'état général, en même temps que la formule sanguine s'améliorait et que s'atténuait le syndrome hémorragique. Mais cette amélioration ne dure que quelques jours. M. Paul CHEVALLIER préfère, comme dans la leucose aiguë, de petites transfusions répétées (20 à 50 g. de sang humain tous les deux jours, et même tous les jours), et il s'en déclare très satisfait. Cette technique évite les chocs toujours à redouter et d'une extrême gravité dans les myélomes malignes aigus, et donne les mêmes bons résultats que les transfusions abondantes.

La troisième médication qui modifie la maladie est l'hépatothérapie, à condition qu'elle soit faite à très hautes doses. Sous son influence la faiblesse s'atténue et l'érythroblastose peut presque disparaître. Mais l'amélioration ne dure que quelques jours et bientôt l'hépatothérapie n'a plus aucun effet. Dans le cas de M. Paul CHEVALLIER et de Madame Z. ELY, l'on avait cru à une anémie de BIERMER et c'est parce que l'affection s'aggravait malgré une très forte cure de foie que la malade vint consulter.

Ces traitements, et les autres qui ont été proposés, ne sont que palliatifs. Leur effet ne tarde pas à s'épuiser. L'évolution se poursuit jusqu'à la mort.

DURÉE. — La durée varie suivant les cas, de quelques jours à plusieurs mois et même presque un an (PARKES-WEBER, P. CHEVALLIER). Dans l'ensemble des cas, l'évolution se fait en 4 ou 5 mois.

Remarquons d'ailleurs qu'il peut être difficile de préciser le début, si souvent insidieux et progressif.

Sexe masculin			Sexe féminin		
Age	Durée de l'évolution	Auteurs	Age	Durée de l'évolution	Auteurs
1 jour	3 jours	Di Guglielmo	7 mois	2 mois	Lattes
9 ans	1 mois env.	Mattirolo			
10 ans	17 jours	Von Leube			
11 ans	18 jours	Brugi			
13 ans	8 mois	Frugoni			
17 ans	2 mois	Forti			
19 ans	5 jours	Nobécourt	20 ans	5 à 6 jours	Di Guglielmo
23 ans	1 mois	Lazzaro	24 ans	15 jours	Llambias
25 ans	3 mois	Bushnell	25 ans	13 mois	P. Chevallier
35 ans	4 mois	Ferrata	33 ans	3 mois	Donati
44 ans	1 mois	Di Guglielmo	35 ans	5 semaines	Graupe
50 ans	5 semaines	Di Guglielmo	40 ans	5 mois	Von Luce
50 ans	1 an	Parkes Weber	50 ans	3 semaines	Von Körmöczy
59 ans	4 mois	Storti	59 ans	70 jours	Bracaloni

Suivant la durée de l'évolution, on a distingué :

- des formes suraiguës,
- des formes aiguës,
- des formes subaiguës.

Ce n'est guère que dans ces dernières, que les traitements connus semblent pouvoir retarder l'échéance fatale.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE ANATOMIQUE

Le sang.

1° LES GLOBULES ROUGES NON NUCLÉÉS.

Le nombre des globules rouges. — Il varie de 2.500.000 (P. CHEVALLIER), à 1.190.000 (LAZZARO), 882.000 (DONATI) et même 256.000 (LEUBE). Les examens répétés de sang ont montré que l'anémie augmente progressivement jusqu'à la mort. Dans le cas de LAZZARO, le nombre des globules rouges qui était de 2.100.000 le 18 février, est de 1.400.000 le 21, 1.220.000 le 22, et 1.190.000 le 23, jour de la mort. Dans le cas de NOBÉCOURT, le nombre passe de 1.100.000 à 740.000 en deux jours. Dans le cas I de M. P. CHEVALLIER, les globules rouges étaient au nombre de 2.549.000 le 25 mai et 1.592.000 le 13 juin. Dans son II^e cas il passe de 4.240.000 à 2.340.000 en l'espace de 7 mois.

Dans l'ensemble, leur nombre n'est donc presque jamais inférieur à 1.000.000.

L'hémoglobine. — Le taux de l'hémoglobine est toujours diminué; il est, en moyenne, de 20 à 30 %.

Les chiffres sont identiques dans les cas étiquetés autrefois leucanémie et dans ceux rapportés aujourd'hui à l'érythromyéllose aiguë : LEUBE trouve 10, LLAMBIAS 30, DONATI 24, LUCE 30, MATTIPOLO 20, BUSHNELL 22, FERRATA 32. Dans les érythromyéloses LAZZARO trouve 21, LATTES 25, di GUGLIELMO 32 et 37. P. CHEVALLIER 56, relativement au début, dans son I^{er} cas. Dans le second 85 au début et 55, 7 mois après.

La valeur globulaire oscille autour de l'unité avec de faibles variations en plus ou en moins. L'anémie est donc généralement normochrome, parfois légèrement hypochrome ou hyperchrome. Chez l'enfant, la valeur globulaire est inférieure à l'unité (POUCHÉ 0,85, PARADISO 0,78, LATTES 0,62).

Les dimensions des hématies. — L'anisocytose est constante. Le diamètre moyen est peu modifié. Tantôt prédominent les macrocytes ou les normomacrocytes, tantôt les microcytes; les mégaloctes manquent ou sont exceptionnels.

Pour les termes : microcytes, macrocytes et mégaloctes, nous adoptons les définitions de NAEGELI : en particulier le mégaloctes est une cellule dont le diamètre est d'au moins 12 μ . Les critères de NAEGELI ne sont pas admis par tous les auteurs. Certains appellent mégaloctes des cellules qui n'ont guère que 8 à 10 μ et d'autres, en particulier beaucoup d'Anglais et d'Américains, écrivent macrocytes lorsque nous écrivons mégaloctes. De cette absence de précision dans les termes résulte une grande confusion. Il est des observations où, grâce aux documents précis, on peut rétablir les noms exacts, mais il en est aussi beaucoup d'autres où l'imprécision des détails ne permet pas de se faire une opinion.

La forme des globules rouges. — La poikilocytose est très fréquente (KÖRMÖCZI, LEUBE, LUCE, GRAUPE, BUSHNELL, MATTIROLLO, DONATI, DI GUGLIELMO, LATTES, LAZZARO, FORTI, BARILE, FRUGONI, PREBIL, BOCCHINI, P. CHEVALLIER).

La couleur et la colorabilité. — La présence d'érythrocytes polychromatiques et basophiles, et d'érythrocytes contenant des débris nucléaires (corps de Jolly, anneaux de Cabot) est signalée par plusieurs auteurs (FERRATA, DONATI, DI GUGLIELMO, LATTES, LAZZARO, CANALE, POUCHÉ).

Les réticulocytes. — La plupart des auteurs n'en font pas mention. DONATI signale quelques hématies granulo-filamenteuses, CANALE parle d'une légère réaction réticulocytaire. FRUGONI trouve 1,6 réticulocytes %. Dans le cas de M. P. CHEVALLIER, 20 % chez un malade qui prenait des extraits de foie.

La résistance globulaire. — Elle a été peu étudiée.

NOBÉCOURT	H ₁ : 50	H ₂ : 42	H ₃ : 36
P. CHEVALLIER (cas I)..	H ₁ : 46	H ₂ : 42	H ₃ : 34

Les auteurs italiens, par la méthode de VIOLA, obtiennent les chiffres suivants :

CANALE	R. Mx. : 0,32	R. Mn. : 0,50
POUCHÉ	— 0,20	— 0,54
STORTI	— 0,38	— 0,52

Si la résistance globulaire était diminuée dans le cas de POUCHÉ, elle était légèrement diminuée aussi chez le père du malade.

2° LES HÉMATIES NUCLÉÉES.

La présence dans le sang périphérique d'un grand nombre d'hématies nucléées est l'un des signes capitaux de l'érythromyélrose aiguë.

Les chiffres et les variétés morphologiques sont identiques dans les cas étiquetés autrefois leucanémie et dans ceux rapportés à l'érythromyélrose aiguë de DI GUGLIELMO.

Le nombre des hématies nucléées. — Voici d'abord quelques observations publiées autrefois sous l'étiquette de leucanémie : LEUBE, 225 h. nucléées par mmc.; LUCE, une hématie nucléée pour 100 globules rouges normaux; GRAUPE, 1 pour 50; BUSHNELL et HULL, 8 sur 578 leucocytes; DONATI, 7 pour 100 leucocytes.

NOBÉCOURT : 2 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Voici des érythrémiés aiguës au sens de DI GUGLIELMO : DI GUGLIELMO (cas 3), 3.000 hématies nucléées par millimètre cube, CANALE 3.200, OMODEI ZORINI 13.400, BRACALONI 14.000, BRUGI 25.000, LAZZARO 182.400, LATTES 258.628, PREBIL 100.000, M. Paul CHEVALLIER (cas 1), 51.920...

Variation du nombre des hématies nucléées. — Le nombre des érythroblastes varie, chez le même malade, suivant les diverses périodes de la maladie. Chez le malade de LUCE il n'y avait au début aucune hématie nucléée; leur nombre crût de plus en plus; les hématies nucléées devinrent rares dans les

jours qui précèdent la mort. Dans le cas de LAZZARO, le 15 février on comptait 6.000 hématies nucléées, 18.000 le 18, 36.000 le 20, 52.000 le 21, 104.000 le 22 et 182.400 le 23. Dans le cas I de M. P. CHEVALLIER, le nombre des hématies nucléées était au début de 14.136, deux mois plus tard 1.066, et, au dernier examen, 51.920. Dans ces deux cas, le nombre des érythroblastes présente donc une augmentation très nette dans les derniers jours de la maladie. Chez le malade de DONATI, comme chez celui de LUCE, le nombre des hématies nucléées diminue dans les derniers jours.

Dans le cas II de M. P. CHEVALLIER on comptait 1.320 hématies nucléées le 2 avril 1938; le 6 juillet : 3.920 et au dernier examen, le 7 novembre : 2.530.

Les variétés d'hématies nucléées. — Les observations ne sont apparemment pas tout à fait superposables parce que les auteurs n'emploient pas la même terminologie. Très souvent cependant il est possible de comprendre exactement ce qui est décrit, non seulement s'il existe des figures, mais encore si l'on connaît l'école hématologique à laquelle se rattache l'auteur.

Suivant la taille de l'élément, l'aspect du noyau et son volume par rapport à celui du protoplasma, nous distinguerons d'abord des érythroblastes, des mégaérythroblastes et des mégaloblastes.

Les érythroblastes. — Les érythroblastes sont, d'abord, des hématies nucléées dont la taille se rapproche de celle des hématies ordinaires.

Négligeant la classification d'EHRlich qui fait normoblastes synonyme d'érythroblastes, M. Paul CHEVALLIER et Mme Z. ELY distinguent dans les érythroblastes des *normoblastes*, de taille sensiblement égale aux hématies normales, c'est-à-dire correspondant aux normocytes, — des *macroblastes*, de taille un peu supérieure (ordre de grandeur 9 μ en général), correspondant aux macrocytes (avec un intermédiaire, le macronormoblaste, correspondant au macronormocyte), — enfin des *microblastes*, de taille nettement inférieure à 7 μ 2, correspondant aux microcytes.

L'érythroblaste est la cellule nucléée la plus abondante dans le sang de l'érythromyélrose aiguë, et la très grande majorité de ces érythroblastes sont des normoblastes. Cependant, il est habituel de trouver un certain nombre d'érythroblastes un peu gros ou un peu petits. Dans le second cas de M. Paul CHEVALLIER, par exemple, sur 2.978 hématies nucléées par millimètre cube, on comptait environ 110 macroblastes, 390 microblastes et 2.470 normoblastes.

Les normoblastes sont, encore, des hématies nucléées dont le noyau a un volume de l'ordre de grandeur de celui d'un lymphocyte et un protoplasma assez abondant pour former une couronne toujours parfaitement visible, mais non très large.

Le noyau est sphérique et riche en chromatine qui, par les fixations et les colorations usuelles, apparaît le plus souvent formé de petits amas séparés par d'étroites bandes claires. La disposition des amas et des bandes claires est souvent telle que se trouve souvent ébauchée ou réalisée une figure radiée. Assez fréquemment (à l'état normal, comme dans les processus pathologiques), le noyau est pycnotique, coloré de façon homogène.

Le protoplasma est plus ou moins chargé d'hémoglobine. Lorsqu'il est complètement acidophile (éosinophile), l'érythroblaste est orthochromatique (cet érythroblaste orthochromatique est le normoblaste d'Ehrlich). Si le protoplasma est encore plus ou moins basophile, tout en se chargeant d'hémoglobine, il prend une teinte violacée : c'est l'érythroblaste polychromatique. Enfin il existe des érythroblastes basophiles, c'est-à-dire complètement dépourvus d'hémoglobine; ce sont les plus jeunes.

Ces trois variétés s'observent dans le sang des érythromyéloses aiguës. Leur proportion respective est des plus variables, avec habituellement une prédominance nette des érythroblastes

chromatiques. Par exemple : dans le cas de DI GUGLIELMO, E. basophiles 16 %, E. polychromatique 5,5, E. orthochromatique 18; dans le cas de LAZZARO, respectivement 9, 18, 33. Dans celui de LATTES 54, 32, 8.

Les cellules mères des érythroblastes. — Les classiques ap-

pellent mégalo blastes les cellules mères normales des érythroblastes. Mais ce terme de mégalo blaste désigne des éléments différents les uns des autres et qui ont, pour le pathologiste, une signification toute différente. Aussi d'autres noms ont-ils été proposés. Il y a quelques années, M. Paul CHEVALLIER a suggéré celui de mégaérythroblast; l'école italienne parle de proérythroblastes.

Les deux mots ne sont pas exactement synonymes.

M. Paul CHEVALLIER donne du *mégaérythroblast* la définition que les classiques donnent du myéloblaste *banal*. C'est une cellule de taille variable, petite, moyenne ou grande, mais en général nettement plus grande que celle de l'érythroblast. Ce qui la caractérise surtout, c'est le volume relatif du noyau. Par rapport au cytoplasme, le noyau est énorme; il occupe la plus grande partie de l'élément. Il est arrondi et généralement assez clair. Par des méthodes parfaites de fixation, il montre un réseau délicat plus ou moins encroûté de petits amas de chromatine. Son protoplasma n'est quasi jamais éosinophile; mais chargé cependant d'un peu d'hémoglobine, il apparaît polychromasique. Il existe aussi des mégaérythroblastes plus jeunes à protoplasma complètement basophile.

Lorsqu'il est parlé de mégalo blastes dans la plupart des observations d'érythromyélose aiguë, c'est du mégaérythroblast qu'il s'agit.

Il ne se voit pas toujours dans le sang des érythromyéloses aiguës, mais il peut y être abondant, moins abondant cependant en règle que les érythroblastes. Voici quelques documents :

Dans son observation princeps de leucanémie, LEUBE trouve 150 mégalo blastes et 75 normoblastes; le diamètre du *noyau* des « normoblastes » varie de 5,8 à 10,4 μ ; cette dernière taille montre que LEUBE appelle normoblastes des éléments que nous appelons ici mégaérythroblastes; certains noyaux sont d'une taille anormalement petite : 3,9 à 4,5 μ . Ce sont des métrocytes que l'on trouve, en général, jusqu'au 4^e mois de la vie embryonnaire; tous les noyaux sont riches en chromatine; dans certaines cellules le noyau est en mitose; dans d'autres, il existe plusieurs noyaux.

LUCE trouve une prédominance des normoblastes sur les

« mégalo blastes ». Dans le cas de GRAUPE, la plupart des hématies nucléées sont des « mégalo blastes », certains avec deux noyaux ou en caryokinèse; beaucoup de mégalo blastes et aussi quelques normoblastes présentent des signes de dégénérescence. MATTIROLO signale de nombreux normoblastes et de très nombreux mégalo blastes, sans préciser leur nombre. BUSHNELL et HALL comptent sept normoblastes et un mégalo blastes sur 578 leucocytes. FERRATA observe des mégalo blastes ortho et polychromatiques, quelques-uns à grand noyau, d'autres avec figure de caryorexisme, quelques mégalo blastes basophiles; rares mitoses des mégalo blastes poly et orthochromatiques; normoblastes basophiles et polychromatiques. LLAMBIAS note la présence de quelques normoblastes et mégalo blastes. Dans le cas de NOBÉCOURT : normoblastes 0,5, mégalo blastes 1,5 pour 100 leucocytes.

Les cellules souches des hématies. — Dans son traité d'hématologie, J. JOLLY écrit : « On peut trouver (dans la moelle osseuse) toutes les formes intermédiaires... qui rattachent les mégalo blastes à une cellule originelle, lymphoïde, dépourvue d'hémoglobine, cellule indifférente, identique aux myéloblastes ». Ces myéloblastes de Naegeli sont les hémocytoblastes de Ferrata.

Dans l'érythrémie aiguë, ces éléments apparaissent souvent à la période agonique de la maladie, alors que très souvent ils manquent au début et à la période d'état. STORTI en signale 2 % quelques jours avant la mort, alors qu'ils étaient absents une semaine plutôt. LAZZARO les voit apparaître aussi dans les deux derniers jours de la vie : 0,1 %, soit 140 par mmc. la veille et 240 par mmc. le jour de l'exitus. LATTES en compte 0,58 %, soit 1536 par mmc.

DI GUGLIELMO, dans l'un de ses cas, décrit sous le nom de cellule migrante primitive : « Des cellules volumineuses : quelques-unes à protoplasme modérément basophile privées de granulations, avec un noyau clair, nucléolé, à structure réticulaire plutôt large, d'autres à protoplasme plus intensément basophile avec noyau nucléolé et à réseau plus fin s'orientant tant vers le noyau proérythroblastique et, en un petit nombre,

« des éléments s'orientant vers le noyau promégaloblastique ».

Ainsi, certains de ces éléments peuvent être légitimement considérés comme en voie de transformation en cellule rouge.

Mais les autres ?

En réalité ce sont des « cellules souches » identiques à celle de la leucose (ou leucomyélrose aiguë). C'est faire une pétition de principe que de dire, avec BASERGA, qu'elles peuvent être considérées comme des cellules souches de la série rouge, puisque c'est seulement dans la série rouge que l'on observe une prolifération cellulaire. Suivant l'interprétation que l'on donne de ces éléments, l'on dira que l'érythromyélrose aiguë ne prend pas de caractères leucosiques, ou bien, avec notre maître, M. Paul CHEVALLIER, qu'elle s'accompagne volontiers, surtout à la période terminale, d'une réaction leucosique et qu'elle peut même se présenter alors comme une érythroleucomyélrose.

Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Dans la définition du *proérythroblaste*, DI GUGLIELMO tient compte et du cytoplasme et du noyau pour reconnaître l'extrême jeunesse de la cellule : elle est à la limite où l'on peut distinguer facilement la cellule-mère de la série rouge, de la cellule-mère de la série blanche.

Non seulement le protoplasme est parfaitement homogène et parfaitement basophile, mais encore le noyau a une structure finement réticulaire, « hémocytoblastique », dit DI GUGLIELMO, et il présente des nucléoles bien visibles. Les proérythroblastes authentiques sont généralement rares, et il semble bien qu'ils puissent manquer. Chez le malade de BARILE, il en existait trois pour cent des cellules nucléées. MANAI les a vu augmenter pendant la période agonique jusqu'à seize pour cent des éléments nucléés (au nombre d'environ 15.200). Dans les trois derniers jours, LAZZARO les a observés au nombre de 306, 1820, et 3360 par mmc. LATTES en a compté 1,76 %, soit 4.660 par mmc. Chez le malade de DONATI existaient au début quelques proérythroblastes qui disparurent par la suite. Le nombre des proérythroblastes augmente dans le pourcentage lorsque, comme certains auteurs, on appelle de ce nom,

les érythroblastes basophiles, ou lorsque — ce qui paraît d'ailleurs avoir des avantages — le terme de proérythroblastes englobe toutes les hématies nucléées à noyau très jeune et à cytoplasme intensément basophile.

L'hiatus érythroblasticus : par analogie avec l'hiatus leucaemicus de NAEGELI qui, dans les leucémies aiguës, a vu circuler dans le sang des myéloblastes, des promyélocytes et des polynucléaires neutrophiles, alors que manquait la forme normalement intermédiaire, le myélocyte, DI GUGLIELMO a parlé d'hiatus érythraemicus. Un seul cas semble avoir été observé. En règle, ce hiatus paraît manquer dans l'érythromyélose aiguë.

Le mégaloblaste. — Depuis longtemps, d'accord avec les créateurs du nom et des hématologistes comme DI GUGLIELMO, LAMBIN, etc..., M. Paul CHEVALLIER est d'avis de réserver le nom de mégaloblaste à la grande hématie nucléée qui correspond au mégalocyte de NAEGELI (hématie de 12 μ de diamètre, au moins) et qui en est certainement la cellule mère. Le cytoplasme est abondant, et éosinophile — ce qui est la règle, — ou polychromasique, dans les formes plus jeunes. Le noyau, arrondi, est assez gros, mais paraît assez petit par rapport à la taille de la cellule et à l'abondance du protoplasme; il est « ponctué » de grains chromatiniens. L'élément ressemble aux grandes hématies primordiales que l'on trouve dans le foie et le sang des embryons.

Ainsi défini, le mégaloblaste est, comme le myélocyte, *presque* pathognomonique de la maladie de BIERMER. En dehors de cette affection, il s'observe rarement et presque toujours en très petite quantité.

Il convient de répéter que la plupart des auteurs, y compris Paul CHEVALLIER et Z. ELY, qui signalent un nombre important de mégaloblastes, entendent désigner le mégaérythroblaste ou réunissent le mégaérythroblaste et le mégaloblaste.

Si l'on ne considère que les observations de ceux qui définissent le mégaloblaste comme la cellule particulière de la maladie de BIERMER, on doit conclure que, si la mégaloblastose existe dans l'érythromyélose aiguë, elle est très discrète et gé-

néralement tardive. Elle est signalée par DI GUGLIELMO, par LAZZARO (mégalo blastes « rarissimes »), par MANAI, et FRUGONI 3 %. Très souvent (CANALE, FORTI, LATTES, Paul CHEVALLIER, etc.) aucun mégalo blasté ne peut être découvert.

Il faut retenir que l'érythromyélose aiguë typique n'est pas une anémie mégalo blastique.

Les mitoses nucléaires. — Des mitoses nucléaires de globules rouges s'observent dans le sang circulant. Mais suivant les cas, elles sont rares ou assez nombreuses.

Les altérations des globules rouges nucléées. — De même que la « cellule souche » de la leucémie aiguë est non seulement une cellule jeune, mais encore une cellule malade, altérée, de même beaucoup d'hématies nucléées sont, dans l'érythromyélose aiguë des éléments malades présentant des altérations variées. C'est à ces hématies nucléées lésées, que DI GUGLIELMO, LEHNDORFF, donnent le nom de paraérythro blastes. La question a été bien étudiée par Angelo BASERGA :

« Les principales altérations morphologiques qu'on peut rencontrer dans les érythro blastes du sang et de la moelle osseuse, sont essentiellement les suivantes : dans le noyau, irrégularité des contours, noyau bosselé ou lobulé, irrégularité de structure chromatinique. Dans le protoplasme, irrégularité de contours et de maturation. Dans le rapport entre noyau et protoplasme, irrégularité de grandeur, de siège, de phase de maturation. Les irrégularités de structure nucléaire sont parfois si importantes qu'elles permettent à elles seules d'affirmer la nature atypique de l'érythro blasté qui les présente et de le définir à coup sûr comme paraérythro blasté. Les autres irrégularités citées plus haut ne sont pas suffisantes à elles seules pour permettre de parler de paraérythro blasté pour les éléments qui les présentent isolément, mais le deviennent quand, dans un seul élément en coexistent plusieurs.

Irrégularité des contours nucléaires. — C'est l'un des caractères les plus remarquables des paraérythro blastes. Il faut préciser que si, en conditions normales et en période de non-activité reproductrice, les érythro blastes ont un noyau parfaitement

arrondi, déjà, en conditions normales, durant la phase de division amitotique, le noyau peut être divisé en deux ou plusieurs parties d'où les comparaisons de noyau en galette, en haltère, en feuilles de trèfle.

Les bosselures observées dans les érythroblastes très particuliers vus à la période terminale de l'érythrémie aiguë, que nous considérons avec DI GUGLIELMO comme l'expression d'une altération pathologique profonde, sont bien diverses. Parfois on trouve seulement de petites bosselures marginales, comme si le noyau émettait des bourgeons. Plus souvent, le noyau est lobé. Parfois existe une incisure unique, peut-être indice d'une division amitotique qui se fait asymétriquement, le trait unissant les deux parties du noyau étant parfois excentrique et non médian, comme normalement. Parfois le noyau, présentant plusieurs incisures, est plurilobé. DI GUGLIELMO a parlé pour ces éléments de « noyau type Rieder », des érythroblastes basophiles et si on considère avec PAPPENHEIM, la cellule de Rieder comme hémocytoblaste à noyau anormalement lobé, on voit que ces paraérythroblastes à noyau plurilobé sont non seulement morphologiquement, mais encore phylogénétiquement voisins de la cellule de Rieder.

Irrégularité de structure nucléaire. — C'est l'altération la plus fréquente, mais la plus difficile à reconnaître. Au lieu de la structure typique, finement réticulée, on trouve une structure plus serrée, plus grossière, et au lieu d'une coloration faible, leptochromatique, la coloration est intense pachychromatique.

Irrégularité des contours protoplasmiques. — Elles sont beaucoup plus marquées, bien que semblables à celles que l'on observe dans les érythroblastes de la moelle normale (franges, dentelures, protubérances).

Irrégularité de maturation protoplasmique. — Il n'est pas rare de voir, autour du noyau, un halo orthochromatique, alors que le reste du protoplasme est encore basophile, ou au contraire un mélange de coloration s'orientant vers la polychromatophilie ou encore de petites zones oxyphiles au milieu d'un protoplasme encore basophile.

Altérations du rapport noyau-protoplasme. — Elles consistent en dimensions exagérées et en siège excentrique du noyau. Ce dernier fait n'a de valeur pathologique que s'il coexiste avec une autre atypie morphologique.

Disproportion de maturation nucléo-protoplasmique (peut-être par maturation anormalement rapide du noyau). — Le noyau étant déjà profondément mûr et dense quand le protoplasme est encore complètement basophile et parfois même présente une basophilie intense, due au phénomène paradoxal de FERRATA.

Anomalies des caryokinèses. — Elles peuvent être multipolaires et présenter des irrégularités dans la distribution des chromosomes. »

3° LES GLOBULES BLANCS.

Le nombre. — Le nombre des globules blancs varie beaucoup suivant les cas. Beaucoup montrent une tendance à la leucopénie, d'autres s'accompagnent de leucocytose forte. LEUBE (cas princeps de leucanémie), trouve 10.600, GRAUPE, 25.000, MATTIROLO, 76.000, BUSHNELL, 2.400, FERRATA, 11.000, LLAMBIAS, 15.000. GUGLIELMO (troisième cas), trouve 3.200 à 400, CANALE entre 7.800 et 9.000, FORTI entre 9.000 et 18.000, LAZZARO, de 15.000 à 45.000, PREBIL, 7.000, LATTES, 4.600, PARADISO, 220 à 7.900, P. CHEVALLIER, cas I, de 6.230 à 14.080, cas II, de 8.900 à 23.580.

Il semble que souvent les leucocytes augmentent d'abord, puis diminuent : dans le cas de DONATI, on les vit passer de 26.200 à 6.200 en sept semaines.

La formule leucocytaire.

1. — *La série granulocytaire.*

Il est très fréquent il est presque constant, — et le fait a frappé les auteurs qui décrivent l'érythromyélose aiguë comme ceux qui ont autrefois décrit la leucanémie —, que se trouve dans

le sang un certain nombre de granulocytes jeunes, c'est-à-dire de myélocytes et même de promyélocytes.

Des éosinophiles et des basophiles, les variations sont accessoires.

Eosinophiles. — Il n'existe pas d'éosinophilie. LUCE, 0,4 %, MATTIROLO, assez rares éosinophiles, BUSHNELL, 3,1, NOBÉCOURT, 0, DONATI, 2, PREBIL, 3,7, NOTO, 15, DI GUGLIELMO, 27, P. CHEVALLIER, 0 à 1. Les autres auteurs ne donnent pas le chiffre des éosinophiles. Mais dans de nombreux cas, comme nous le verrons plus loin, il existait des formes immatures, myélocytes éosinophiles en nombre variable.

Basophiles. — L'étude des basophiles ne présente pas d'intérêt : NOBÉCOURT, 0, DONATI, 0,5, PREBIL, 2,4, NOTO, 3,9, P. CHEVALLIER, 0.

Les neutrophiles sont plus importantes.

Les *polynucléaires neutrophiles* sont diminués de nombre.

LEUBE trouve 44 %, LUCE 48,6, BUSHNELL 64, LLAMBIAS 2,6, NOBÉCOURT 1, CANALE 59, LAZZARO 55, PARADISO 41 à 65, DI GUGLIELMO, 40, FORTI, 78, BRACALONI, 49, LATTES, 1,68, (dans ce dernier cas, le pourcentage est fait sur l'ensemble des cellules nucléées, érythroblastes et cellules blanches, en valeur absolue, on obtient 4.498 poly neutrophiles par mm³), P. CHEVALLER, 16 à 32, cas I et 21 à 38, cas II.

La neutropénie est très accentuée dans les cas de LLAMBIAS et de NOBÉCOURT, plus légère dans les autres cas.

Les formes immatures. — Les myélocytes sont très fréquents, les myéloblastes non rares. La réaction myéloblasto-myélocytaire augmente avec l'évolution de la maladie.

Dans le cas de LEUBE : augmentation énorme des myélocytes, 14 %. Dans le cas de MATTIROLO, on trouve de nombreux myélocytes neutrophiles et des formes de transition abondantes. BUSHNELL note un petit nombre de myélocytes, FERRATA : un nombre notable de myélocytes neutrophiles, 12 %, rares myélocytes éosinophiles, myéloblastes proneutrophiles, 4 %; NOBÉCOURT, 1,5 myélocytes neutrophiles, des formes de transition

entre myélocytes et polynucléaires, d'autres, entre cellules orthobasophiles et mononucléaires, et une cellule indéterminée. LLAMBIAS : myélocytes neutrophiles, 4,4 %, métamyélocytes, 2,9. DONATI : myéloblastes, 13,5, myélocytes, 2, métamyélocytes, 6, formes bâtonnets, 4, formes segmentées, 38,5.

On note seulement quelques rares myélocytes dans les cas de DI GUGLIELMO, CANALE, BARILE, LATTES, BOCCHINI, POUCHÉ, FRUGONI.

Les cas suivants comportent des cellules moins différenciées (jusqu'aux promyélocytes) : FORTI, BRACALONI, LAZZARO, PREBIL, NOTO, MIRAGLIA, PARADISO, avec un pourcentage de 0,5 à 1,59 %. Dans le cas de M. P. CHEVALLIER, on note : myélocyte 1 %, Myélocyte à un noyau allongé 5 %, Myélocyte à deux noyaux, 5 %.

2° La série agranulocytaire.

En proportion de la neutropénie, les agranulocytes sont augmentés dans le pourcentage. Le rapport entre les lymphocytes et les monocytes ne varie pas seulement suivant les cas, il varie aussi suivant les auteurs, certains rapportant, avec NAEGELI, aux lymphocytes des formes que d'autres, se basant sur le noyau, appellent monocytes. Voici quelques chiffres :

Lymphocytes. — LEUBE 40 %, LUCE 2,7, GRAUPE 24, MATTIROLO 51, BUSHNELL 28,3, NOBÉCOURT 8, DONATI 25,5, DI GUGLIELMO (cas I) 44,4, CANALE 14, FORTI 19, BARILE 20, BRACALONI 16, LAZZARO environ 8 %, P. CHEVALLIER 3.

Monocytes. — LEUBE 2 %, LUCE 48,3, GRAUPE 24, LLAMBIAS 7, NOBÉCOURT 70, DONATI 3, DI GUGLIELMO 14,3, CANALE 9, FORTI 2, BRACALONI 2,48, LAZZARO 9,1, LATTES 0, NOTO 2, P. CHEVALIER 54.

Cellule de Rieder. — Le cas de LLAMBIAS est remarquable par son gros pourcentage en cellules de Rieder : 32,8 % leucocytes. FERRATA en note seulement quelques-unes sans préciser leur nombre. FORTI 2 % des éléments blancs, NOTO 11,2, PARADISO 10.

Les cellules de Türk, les plasmazellen sanguines, sont très rares dans les cas d'érythromyélose puisqu'elles ne sont observées

que dans deux cas (FRUGONI, P. CHEVALLIER).

Cellules conjonctives. — DI GUGLIELMO, NOTO, signalent la présence d'hystiocytes; d'autres auteurs, de cellules réticulo-endothéliales.

3° *Les cellules souches.*

Les cellules souches sont exceptionnelles au début de la maladie; elles sont très fréquentes, mais en quantité modérée, à la période terminale.

Nous devons répéter ce que nous avons dit aux éléments de la lignée rouge. Parmi ces cellules souches, il en est qui semblent bien en voie d'évolution vers l'hématic nucléée. Mais la plupart sont vraiment indifférenciées et la seule raison — insuffisante pour notre maître, M. Paul CHEVALLIER — de les considérer comme préhématicales est que la prolifération rouge est intense.

L'aspect est souvent celui de la cellule souche de la leucose aiguë — lequel aspect varie, comme on le sait, beaucoup suivant les cas. Quelquefois, le noyau de cette cellule souche éveille l'idée d'un myéloblaste, et M. Paul CHEVALLIER et Madame Z. Ely signalent des cellules souches myéloblastiques.

Dans leur premier cas, ils en trouvent jusqu'à 9 p. 100 leucocytes, une quinzaine de jours avant la mort. DONATI signale 3 p. 100 d'hémocytoblastes...

LES PLAQUETTES ET LES ÉPREUVES DES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES.

Le nombre des plaquettes est toujours diminué, le plus souvent dans de fortes proportions (FERRATA, DI GUGLIELMO, LATTES). Dans le cas de LAZZARO, les plaquettes, au nombre de 8.000, quelques jours avant la mort, disparaissent ensuite presque complètement. DONATI compte 80.000 plaquettes dont plusieurs géantes. Pour BARILE, OMODEI ZORINI : il y a une absence presque complète de plaquettes. Dans le cas de FRUGONI, nombreuses plaquettes géantes, nombre total : 85.000; CANALE, PARADISO :

entre 20 et 40.000. Dans le cas de M. P. CHEVALLIER, on compte 130.000 plaquettes de petite taille.

Le temps de coagulation, le temps de saignement et le signe du lacet ne sont étudiés que dans un trop petit nombre d'observations. Dans le cas de NOBÉCOURT, le temps de coagulation est légèrement retardé : 15'. La rétraction du caillot, lente, se fait en 40'.

Dans le cas de DONATI, T. C. : 3', caillot peu rétractile, T. S. : 12'. Signe du lacet négatif.

Dans le cas de M. P. CHEVALLIER : T. C. : 7', pas de rétraction du caillot qui est plasmatique. T. S. très prolongé. Signe du lacet négatif. Ce signe était positif moyen dans le cas inédit.

En somme, grand syndrome hémorragique humoral du type hémogénie ou purpura thrombopénique, avec thrombopénie, grand allongement du temps de saignement, irrétractilité du caillot, signe du lacet positif ou non.

II

La moelle osseuse pendant la vie.

La biopsie médullaire a été faite dans quelques cas, les résultats sont les suivants :

Cas IV de Di Guglielmo (ponction sternale):

Cellules réticulo-endothéliales	17,89 %
Hémohistioblastes de Ferrata	0,85 —
Hémocytoblastes	12,50 —
Proérythroblastes	39,76 —
Erythroblastes basophiles	11,64 —
Erythroblastes polychromatophiles	9,37 —
Erythroblastes orthochromatiques	1,42 —
Promyélocytes	0,28 —
Myélocytes	1,14 —
Métamyélocytes	2,27 —
Prolymphocytes	0,27 —
Cellule de Türk	0,57 —
Cellule de Rieder	0,85 —
Plasmazellen	0,57 —
Caryocinèses	0,57 —

Il y a donc prédominance des proérythroblastes et en second lieu des cellules réticulo-endothéliales.

Cas I. de M. Paul Chevallier :

Polynucléaires neutrophiles .	1	%
Lymphocytes	2,5	—
Monocytes	1,5	—
Ombres de Gumprecht	1,5	—
Myéloblastes	11,5	—
Erythroblastes	82	— normaux et anormaux

Remarques sur les hématies :

- augmentation du diamètre moyen;
- anisocytose très marquée;
- micro, normo, macronormo, macro et mégaloctose;
- poikilocytose marquée;
- polychromie intense.

Cas III de Di Guglielmo (trépanation du sternum suivant la technique de Seyfarth).

Cellule réticulo-endothéliale	82,6	%
Mégaloblastes basophiles	0,2	—
Proérythroblastes	0,8	—
Erythroblastes basophiles	7,2	—
Erythroblastes polychromatiques	3,2	—
Erythroblastes orthochromatiques	0,6	—
Promyélocytes neutrophiles	0,4	—
Myélocytes neutrophiles	2,8	—
Métamyélocytes neutrophiles	1	—
Myélocytes éosinophiles	0,4	—
Plasmazellen	0,9	—

Donc, prédominance des cellules réticulo-endothéliales et d'une manière beaucoup moins marquée, des érythroblastes basophiles.

Cas de Lattes : Examen histologique de la moelle osseuse tibiale prélevée par biopsie. Les éléments immatures de la série rouge sont très nombreux par rapport à ceux de la série leucocytaire. Proérythroblastes, érythroblastes basophiles et polychromatiques sont réunis en foyers, mais surtout les érythroblastes basophiles dont certains ont un noyau

en caryorexis ou en lyse. Fréquentes caryokinèses. Les éléments de la série blanche sont beaucoup plus rares que les précédents. Rares mégacaryocytes, quelques éléments histioïdes. Nombreux hémocytoblastes.

Cas II de M. Paul Chevallier :

Ponction sternale : l'aiguille retire une pulpe médullaire très pauvre en cellules. Sur lames, les éléments, nucléés ou non, sont éloignés les uns des autres. L'impression première est d'une moelle aplasique. Pourcentage. Polynucléaires neutrophiles 13,5. Promyélocytes neutrophiles 2,5. Myélocytes neutrophiles 5. Métamyélocytes neutrophiles 1,5. Polynucléaires éosinophiles 4. Promyélocytes éosinophiles 0,5. Polynucléaires basophiles 2. Lymphocytes 2,5. Monocytes 8,5. Ombres de Gumprecht 6. Noyaux libres 5. Cellules souche lymphoblastique 0,5. Cellules souche myéloblastique 1. Erythroblastes : Microblastes 3. Normoblastes 30. Macronormoblastes 6,5. Macroblastes 4. Mégakarythroblastes 3. Proérythroblastes 0,5. Erythroblastes en mitose 0,5. Présence d'hématies avec noyau de Cabot.

En conclusion, la moelle osseuse de l'érythromyélose aiguë présente essentiellement une réaction embryonnaire énorme de la série rouge, mais du type normal, c'est-à-dire mégakarythroblastique et érythroblastique.

On constate en outre une réaction myélocytaire plus ou moins marquée, une réaction variable, mais parfois intense, du système histiocytaire, enfin un nombre discret ou relativement important de cellules souches.

La moelle est, en règle, riche en éléments.

Cependant, dans un cas (le cas II de M. Paul CHEVALLIER, inédit), elle était très pauvre en éléments. Cette pauvreté n'était pas due au sang qui faisait presque défaut; on avait retiré un petit fragment de tissu : c'était une moelle à la fois hypoplasique et hyperérythroplasique

LES FORMES HEMATOLOGIQUES DE L'ERYTHROMYELOSE AIGUE

1. L'érythroleucomyéllose aiguë.

Sous ce nom, notre maître, M. Paul CHEVALLIER range les cas où l'érythroblastose s'accompagne de l'apparition dans le sang de « cellules souches » identiques à celles de la leucomyéllose aiguë. Sans être constantes, ces cellules souches ne sont pas exceptionnelles. Certains auteurs les interprètent comme les cellules les plus primitives de la lignée rouge, mais aucun caractère objectif ne justifie cette conclusion. DI GUGLIELMO admet parfaitement que l'on puisse trouver dans le sang « des éléments leucocytaires immatures, traduisant un état réactionnel du système leucopoïétique et même une légère note leucémique (cas de LAZZARO) » et il note que c'est dans ces cas qu'on observe « une leucocytose modérée, ne dépassant pas 20.000 à 30.000 leucocytes mûrs ». Quelques lignes plus loin il dit encore : « Dans la plupart des cas, on observe de la leucopénie, et seulement parfois une leucocytose modérée, lorsque des éléments leucocytaires immatures coexistent dans la circulation ». DI GUGLIELMO admet que les anomalies leucocytaires observées sont dues à « l'influence qu'exercent sur le système leucopoïétique divers facteurs, tels que la réduction plus ou moins importante du système leucopoïétique par la prolifération du système érythropoïétique, les stimulations irritatives exercées sur les éléments leucocytaires par le tissu pathologique, *la participation simultanée — dans une proportion très modeste — du système leucopoïétique au processus d'hyperplasie et d'anaplasie* ».

Pour modeste qu'elle soit, cette participation paraît évidente. Elle est attestée non seulement par l'hématologie, mais encore par la clinique.

Nombre d'observations signalent des adénopathies qui, pour être petites et peu nombreuses, n'en signent pas moins la réaction du tissu lymphoïde et apparentent l'érythromyélose aiguë à la leucomyélose (ou leucose) aiguë. Très rares sont les cas où l'on a observé des stomatites et des angines ulcéronécrotiques analogues à celles de la leucémie aiguë; mais ces cas existent : nous les avons cités aux complications; ils seraient inexpliqués si le tissu lymphoïde n'était pas touché pour son propre compte.

Nous admettons donc que rentrent légitimement dans l'Erythromyélose aiguë les cas où cette affection s'accompagne d'une leucomyélose discrète. On ne peut s'empêcher toutefois de poser la question des faits de passage entre les deux affections et de se demander si, reliés par des cas d'érythroleucomyélose aiguë de différents types, elles n'ont pas des parentés causales aussi étroites que leurs parentés clinique et évolutive.

2. L'érythromyélose aiguë anérythémique (ou plutôt : anérythroblastique).

La leucose (ou leucomyélose aiguë) a des formes aleucémiques, c'est-à-dire sans excès de globules blancs dans le sang, et des formes cryptiques (cryptoleucémie de P. Emile WEIL) où la moelle osseuse est une moelle de leucose aiguë alors que le sang est sensiblement normal. Chacun de ces syndromes peut n'être qu'initial, ou bien il peut durer pendant toute, ou presque toute, l'évolution de la maladie.

A l'érythromyélose, il est aussi signalé une forme anérythroblastique. Le sang peut rester jusqu'à la mort dépourvu d'hématies nucléées. Ce sont des cas de ce type que FONTANA, en 1929, a publié sous le nom de myélose érythémique pseudoaplastique. On les trouvera résumés dans le livre d'Angelo BASERGA. L'autopsie montre une réaction blastique rouge intense de la moelle osseuse, mais l'évolution ne fut pas aiguë; les syndromes morbides étaient complexes : en somme ces observations ne nous paraissent pas appartenir à l'érythromyélose aiguë de di GUGLIELMO. Le sujet demande donc de nouvelles recherches.

L'anérythroblastose passagère est au contraire assez fré-

quente. Nous l'avons déjà signalée au début de l'évolution; elle peut apparaître aussi à la période agonique. Elle est totale ou au contraire partielle : dans ce dernier cas, on trouve bien dans le sang des hématies nucléées, mais elles sont peu nombreuses.

Di GUGLIELMO insiste sur les altérations des globules rouges nucléés qui suggèrent un diagnostic exact.

3. L'érythromyélose aiguë avec aplasie (ou forte hypoplasie) médullaire.

Deux cas sont cités par BASERGA : celui d'ESPOSITO et celui de FONTANA et PETTINARI.

Cas d'Esposito, 1926. « Myélose érythémique hypoplastique. »

Homme de 51 ans, syphilis bien soignée contractée trente-trois années auparavant. Actuellement réactions sériques négatives. Depuis environ 6 mois, après une atteinte de grippe, il commence à dépérir. Anémie et asthénie progressive. Examiné le 25 mai 1926 : anémie marquée, fièvre, splénomégalie et hépatomégalie, modérées; l'anémie s'accroît de jour en jour. Mort après 11 jours. Des examens de sang successifs montrent : gl. r. de 1.350.000 à 890.000. hg. de 22 à 14 %. Vai. gl. environ 0,80. Quelques érythroblastes polychromatiques et orthochromatiques. La biopsie de moelle tibiale montre un tissu assez peu actif. La ponction splénique au contraire montre une très forte érythropoïèse splénique. Pas d'autopsie.

STORTI proteste contre la qualification d'hypoplastique en raison de la grande réaction érythroblastique de la rate; il met en doute le diagnostic d'érythromyélose aiguë.

Fontana et Pettinari, 1933.

« Myélose primitive anérythémique splénomégalyque, splénectomie. »

Homme de 46 ans. Aucun antécédent notable. Le 15 avril 1931, douleurs brusques dans la région lombaire et hypochondre gauche qui se répètent deux fois en l'espace de 15 jours et cèdent aux opiacés. A l'entrée à l'hôpital le 12 mai 1931 : pâleur de la peau, douleur à l'hypochondre gauche, muqueuses pâles, quelques ganglions inguinaux. A

la palpation : tuméfaction arrondie dans l'hypochondre gauche, de la taille d'une orange, à bords tranchants, dure. On sent nettement le bord inférieur, en haut la masse disparaît sous les côtes. Sa matité se confond avec celle de la rate dont le pôle supérieur est à la limite normale. Foie normal, la pyélographie montre une coudure de l'uretère gauche et une déformation des calices. Le Wassermann est positif. Examen de sang. Gl. r. 4.900.000. Gl. bl. 7.800 hg. 60 %. Val. glob. 0,68. Formule. Pour cent : neutrophiles 62. Eosinophiles 2. Lymphocytes 20. Monocytes 16. Pas de formes immatures dans le sang. Résistance globulaire normale. Le 22 juin 1931. Splénectomie. Histologiquement : Nombreux éléments rouges immatures, érythroblastes et mégalo-blastes en nombre à peu près égal, réunis en nids. On voit des érythroblastes à toutes les phases de maturation. Les cellules mégalo-blastiques ont un caractère très lymphoïde, pas d'acidophilie du protoplasme. Certaines cellules avec corps de Jolly. Fréquentes cariokinèses. Quelques cellules immatures de la série blanche, en petite quantité, myélocytes neutrophiles orthochromatiques, des leucocytes éosinophiles et basophiles. Rares mégacaryocytes. Quelques macrophages. De nombreuses cellules de la rate en transformation très nette hémocytoblastique et érythroblastique. Les ponctions du sternum et du tibia montrent une moelle normale. Ce ponctions du sternum et du tibia montrent une moelle normale.

Ce cas est encore discutable.

Le cas II (inédit) de M. Paul CHEVALLIER est fort intéressant. L'érythromyélose aiguë était typique, de par la clinique et l'examen du sang. Mais, alors que le patient, malade depuis quelques mois, se sentait fort amélioré (amélioration démentie par l'examen de sang qui s'était plutôt aggravé), la ponction montra une moelle très pauvre en éléments. Lorsque Mme le Docteur Z. ELY, se fut astreinte à compter cependant un grand nombre d'éléments, la formule finale se trouva être celle d'une érythroblastose intense. Ainsi on semble être en présence d'une hypoplasie. Mais il y a une autre hypothèse, l'anatomie post-mortem montre que les foyers érythroblastiques sont répartis en îlots; la couche érythroblastique n'est pas continue. Peut-être l'aiguille de la ponction est-elle tombée dans une région dépourvue d'îlots et formée de moelle grasse et aqueuse.

4. La variété mégaloblastique de l'érythromyélose aiguë.

Si l'on prend le terme de mégaloblaste comme synonyme de ce que nous avons appelé mégaérythroblaste, c'est-à-dire de mégaloblaste au sens d'EHRlich, de JOLLY et de la plupart des anatomistes classiques, le syndrome qui nous occupe n'est qu'une variante sans grand intérêt de la forme habituelle (qui est plus érythroblastique, « normoblastique », que mégaérythroblastique).

Si, au contraire, on réserve à « mégaloblaste » le sens qu'il a lorsque l'on parle de la maladie de Biermer et qu'on en fait un élément presque caractéristique de cette maladie, la variété mégaloblastique de l'érythromyélose aiguë n'existe pas : les mégaloblastes « biermériens » ne s'y trouvent généralement pas et, s'il en existe parfois, ils sont en nombre extrêmement minime.

Ce point a une très grande importance : c'est l'absence dans les premiers examens de sang, avant toute hépatothérapie de mégaloblastes « biermériens » et de mégalocytes qui, dans le cas I de M. Paul CHEVALLIER, lui a permis d'écrire au médecin qui lui envoyait la formule sanguine, qu'il ne s'agissait pas de maladie de Biermer et que l'échec de l'hépatothérapie ne devait pas surprendre.

Avec BASERGA, qui a longuement discuté cette question, il convient d'ajouter que rien ne s'oppose a priori à ce qu'un jour un cas se présente d'érythromyélose aiguë où le mégaloblaste vrai, biermérien, soit l'hématie nucléée qui prédomine, mais ce cas ne s'est encore jamais présenté.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Rate.

CAS PUBLIÉS COMME LEUCANÉMIE.

LEUBE, rate augmentée de volume, microscopiquement, petits abcès remplis de leucocytes. Pas de microbes.

Ponction de la rate faite post-mortem. Hématies 67,4 %. Normoblastes 0,6 %. Mégaloblastes 0,2 %. Myélocytes neutrophiles 3,7 %. Myélocytes éosinophiles 0,2 %. Lymphocytes à gros noyaux 9,3 %. Lymphocytes à petits noyaux 10,8 %. Les autres leucocytes, polynucléaires et mononucléaires : 7,8 %.

Cas de BUSHNELL. Rate uniformément augmentée de volume, pas d'infarctus splénique La rate contient de nombreux globules rouges, des lymphocytes, érythrocytes et normoblastes ainsi que des cellules mononucléaires basophiles. Quelques myélocytes et polynucléaires.

MATTIROLO. Rate légèrement augmentée de volume. Histologiquement, le tissu réticulaire est gorgé de lymphocytes; nombreuses petites hémorragies capillaires dans le parenchyme.

FERRATA. Rate augmentée de volume. Prédominance des éléments de la série granulocyto-gène : myélocytes, myéloblastes, hémocytoblastes. A proximité des vaisseaux, infiltration myéloblastique et myélocytique de la paroi. Quelques amas de mégaloblastes et de normoblastes.

NOBÉCOURT. Rate deux fois plus grosse que normalement. Coupe : aspect de bouillie rouge pâle. Dans les corpuscules de Malpighi et les sinus, prédominance des mononucléaires. Nom-

breux lymphocytes et macrophages. Quelques mégalo blastes. Ni myélocytes, ni polynucléaires.

CAS PUBLIÉS COMME RYTHROMYÉLOSE AIGUE.

DI GUGLIELMO. Rate considérablement augmentée de volume, infarctus blanc au pôle inférieur étendu en profondeur sur 3 cm. Pulpe rouge brun. Follicules bien visibles. Poids 1.700 gr. Microscopiquement : nombreux nids érythroblastiques avec prévalence de formes moins immatures que dans la moelle osseuse. Beaucoup de macrophages.

CANALE. La rate pesait 1.030 gr., capsule tendue luisante, à la coupe, le parenchyme est lie de vin pâle.

Microscopiquement hyperplasie, avec formation de nids érythroblastiques constitués d'éléments en grande partie basophiles.

BRACALONI. La rate pèse 410 gr. est adhérente au diaphragme, à l'estomac et au foie, gorgée de sang. A la superficie de la coupe, petits nodules de tailles variables et de couleur blanchâtre. Histologiquement, les éléments cellulaires sont constitués en grande partie d'éléments rouges nucléés, surtout de mégalo blastes. Les cellules réticulaires présentent une grande activité phagocytaire, avec des résidus pigmentaires.

LAZZARO. Rate, poids 550 gr., incisure fœtale, capsule uniformément épaissie avec dépôt fibrineux récent (péri-splénite). A la coupe, coloration rouge bleutée, nombreux infarctus sous-capsulaires, d'aspect cunéiforme, irrégulier, de couleur gris jaunâtre. Follicules visibles. Histologiquement, atrophie considérable des follicules de Malpighi; les artères folliculaires sont bien conservées, dans leur lumière, on observe des éléments nucléés de la série érythroblastique. Les éléments lymphatiques des follicules sont très raréfiés. Les éléments réticulaires interposés sont en partie gonflés, vacuolisés, quelques-uns en activité phagocytaire. Ça et là, rares foyers constitués d'érythroblastes, quelques-uns avec noyau pycnotique et en caryorexis. Très rares figures de caryokinèse, les sinus de la pulpe sont rétrécis et contiennent des éléments érythroblastiques, quel-

ques éléments matures et immatures de la série blanche. Les cellules marginales sont tuméfiées, quelquefois tombées dans la lumière, quelques-unes ont un protoplasma vacuolisé; les cordons de Billroth contiennent peu d'éléments cellulaires, alors que les éléments histocytaires sont augmentés; certains présentent des altérations dégénératives. Un certain nombre de cellules réticulo-endothéliales contiennent des résidus nucléaires, d'autres ont des vacuoles, d'autres sont chargées d'un pigment ocre.

STORTI. Rate de 1.170 gr., de couleur rouge brun. Microscopiquement, complète disparition de toutes les formations de type folliculaire, on trouve un tissu homogène, constitué en grande partie d'amas d'érythroblastes et de proérythroblastes, par maturation directe évidente du parenchyme, et se reproduisant activement (nombreuses mitoses). Éléments blancs beaucoup moins nombreux. Pigments très rares.

NORO. Frottis de pulpe splénique. Nombreuses cellules immatures de la série rouge, érythroblastiques et mégaloblastiques, dont un grand nombre en mitose. Rares hémocytoblastes, quelques macrophages; le nombre des éléments immatures de la série blanche était encore moindre que dans le sang périphérique.

Dans le dernier cas de di GUGLIELMO, la ponction splénique montra de nombreux érythroblastes avec prédominance marquée des basophiles.

En résumé, la rate de l'érythromyélrose aiguë est toujours augmentée de volume, son poids varie de 350 à 1.700 avec un poids moyen de 500 gr. environ. Elle est rouge-brun, des infarctus y sont fréquents.

A l'examen histologique, le phénomène le plus frappant est la présence à l'état diffus dans la pulpe, et, surtout, en petits foyers, d'érythroblastes aux diverses phases de leur évolution; les érythroblastes à protoplasma basophile prédominent.

En outre, on remarque un certain nombre — généralement petit — de cellules jeunes de la série granulocytaire : myélocytes et myéloblastes. La réaction médullaire est donc très nette.

Les autres particularités sont l'atrophie habituelle des corpuscules de Malpighi, le rétrécissement des sinus de la pulpe

et un degré plus ou moins marqué d'hyperplasie histiocytaire (réticulo-endothéliale); di GUGLIELMO, qui a bien étudié ces faits, signale l'abondance habituelle des phénomènes de phagocytose.

Cette rate n'est cependant pas une rate très sidérosique.

Foie.

CAS PUBLIÉS COMME LEUCANÉMIE.

Les observations de leucanémies donnent peu de détails sur les lésions histologiques du foie.

LEUBE : Dégénérescence amyloïde du foie, microscopiquement : petits abcès remplis de leucocytes, amicrobiens.

LUCE. Foie augmenté de volume. Absence de sidérose et de dégénérescence amyloïde.

FERRATA. A la coupe, le foie présente une quantité notable de myélocytes et d'érythroblastos, spécialement à type normoblastique.

CAS PUBLIÉS COMME ÉRYTHROMYÉLOSE AIGUE.

DI GUGLIELMO (cas III). Foie hypertrophié avec traces de périhépatite récente à la partie supérieure. A la coupe le dessin des lobules est bien marqué. Histologiquement, processus d'hyperplasie et hypertrophie des éléments réticulo-endothéliaux, quelques-uns montrent une activité phagocytaire marquée, en outre, foyers circonscrits constitués presque exclusivement de deux types cellulaires : cellules réticulo-endothéliales et éléments de la série érythroblastique.

CANALE. Poids 2.640 grs. Parenchyme de couleur jaune clair. Microscopiquement, très nombreux foyers, arrondis ou irréguliers constitués de cellules réticulo-endothéliales et aussi de formes érythroblastiques, basophiles, polychromatiques, ou orthochromatiques. Activité macrophage des cellules réticulo-endothéliales.

LAZZARO. Foie de 2.310 grs, petites hémorragies sous-capsulaires, le dessin des lobules n'est pas altéré. Microscopiquement, lésions dégénératives de la cellule hépatique allant jusqu'à la nécrose. Beaucoup de cellules hépatiques sont chargées de pigment biliaire. Dans le réseau sinusoiide, rares éléments matures et immatures de la série blanche, nombreuses cellules nucléées de la série rouge. Dans quelques espaces de Kiernan, foyers d'infiltration constitués par deux types cellulaires : les éléments histioides, les plus nombreux sont gonflés et tuméfiés, les éléments érythroblastiques pour la plupart polychromatiques et orthochromatiques. Dans les espaces périportaux, nombreux éléments réticulaires, augmentés de volume, de formes diverses, vacuolisés, certains en activité phagocytaire.

STORTI a observé une dilatation des capillaires hépatiques vides de globules rouges et remplis de proérythroblastes et d'érythroblastes basophiles, beaucoup de ces éléments semblent être réunis par des ponts protoplasmiques.

STORTI a l'impression d'avoir observé la transformation érythroblastiques des cellules de Kuppfer, opinion soutenue par lui dans certains travaux. En outre, rareté ou absence complète de phénomènes de maturation et coexistence d'un certain nombre de mégalo blastes.

Au contraire, grande rareté des formes immatures et matures de la série blanche tant lymphocytaire que granulocytaire. Hyperplasie. Les cellules de l'endothélium capillaires sont saillantes dans la lumière des vaisseaux, quelques-unes suivant STORTI présentent déjà une nette différenciation érythroblastique, établissant la propriété du système réticulo-endothélial de donner naissance, dans des conditions morbides particulières, aux érythroblastes. Enfin, comme dans le cas de di GUGLIELMO on trouve des îlots constitués par des foyers d'éléments réticulo-histiocytaires et d'éléments érythroblastiques, dérivés des précédents.

Dans le cas de FRUGONI le foie est augmenté de volume, histologiquement : métaplasie érythroblastique avec très forte réaction réticulo-endothéliale.

Dégénérescence graisseuse du parenchyme hépatique dans

le cas de BOCCHINI. Dans quelques espaces de Kiernan, petits amas de cellules, distinctes des cellules conjonctives, et constitués en grande partie d'érythroblastes et en partie d'hémocytoblastes et de mégaloblastes.

Dans le dernier cas de di GUGLIELMO, la ponction hépatique biopsique a montré de nombreux érythroblastes à prédominance basophile.

En résumé, le foie est constamment augmenté de volume. (Il a pu peser jusqu'à 2.640 gr.) A la coupe, il est jaune clair.

L'examen histologique montre :

a) une dégénérescence diffuse de type banal.

b) des foyers érythroblastiques plus ou moins nombreux, aux divers stades de leur évolution, et, parfois, un gavage érythroblastique des capillaires dans certaines régions. La réaction érythroblastique est moins forte que dans la rate.

e) une hyperplasie et une hypertrophie des cellules de Kupffer, avec phénomènes de phagocytose.

d) l'absence de sidérose notable.

Moelle osseuse.

1° LEUCANÉMIE.

Cas de Leube :

Frottis faits dix heures après la mort.

Pour cent :	Moelle fémorale	Sternum	Vertèbres
Globules rouges	18,5 %	16,6 %	11,9 %
Normoblastes	9,2	11,7	4,6
Mégaloblastes	2,6	4,5	2,5
Polynucléaires neutrophiles	2,8	5,6	7,4
Myélocytes neutrophiles ...)	5,6	5,9	11,5
Myélocytes éosinophiles	0	0,5	0,2
Cellules d'irritation et formes douteuses	51,3	45,4	52,2
Lymphocytes (grands et petits).	10	10	10
Nombre total des cellules comptées	609	603	538

LUCE : Transformation de la moelle grasseuse des os longs en moelle rouge. Rapport des globules blancs aux globules rouges 3/1. Poïkilocytose, polychromatophilie. Microcytes très rares. Beaucoup de mégaloctes de 10, 12, 16 μ . Parmi les globules blancs, majorité d'agranuleux. Sur 400 leucocytes comptés : %. Mononucléaires agranuleux 86, polynucléaires neutrophiles 12,3, mononucléaires, éosinophiles, neutrophiles 1,7, grands lymphocytes de 10 à 16 μ en grande quantité. Le reste du pourcentage est constitué de formes de transition avec noyau ovale ou rond, de diamètre 18 à 24 μ . Rares myéloplaxes.

MATTIROLO : Moelle osseuse diaphysaire rouge sombre. Dégénérescence mégaloblastique. Lymphocytes grands et petits en assez grande quantité. Myélocytes neutrophiles, inférieurs en nombre aux lymphocytes.

BUSHNELL : La moelle montre dans tous les os une grande richesse en éléments cellulaires, avec beaucoup de capillaires et une absence de vésicules graisseuses. Myélocytes neutrophiles, beaucoup sont de petite taille. Les mononucléaires sont nombreux. Il y a de nombreuses cellules géantes avec noyau arrondi, pâle, contenant des vacuoles. Peu d'éosinophiles, beaucoup de polynucléaires, de lymphocytes et d'érythrocytes. Mitoses rares. Normoblastes avec noyau fragmenté.

FERRATA : Moelle osseuse notablement hyperplasiée et constituée d'un tissu cellulaire avec de légers trabécules, dans les mailles desquels sont de grandes cellules à type lymphoïde avec noyau hémocytoblastique, des myéloblastes et myélocytes et des nids nombreux de néo-formation mégaloblastique et normoblastique.

2° ERYTHRÉMIE AIGUE.

Dans le cas de DI GUGLIELMO, les éléments qui prédominent dans la moelle osseuse sont les érythroblastes basophiles et les proérythroblastes souvent réunis en nids, rappelant la disposition des nids érythroblastiques du foie embryonnaire. Normoblastes et mégaloblastes basophiles assez rares. Absence presque complète des érythroblastes acidophiles qui dans ce cas étaient absents dans le sang périphérique à la période terminale. En outre, cellules considérées par DI GUGLIELMO comme de nature

histioïde, presque toujours privées de granulations ou parfois à granulations azurophiles, à noyau spongieux, et avec formes de passage aux promégалоблаstes et mégалоблаstes basophiles. Quelques macrophages.

CANALE note des faits semblables : hyperplasie marquée de la cellule réticulo-endothéliale et grand nombre des éléments érythroblastiques et formes de passage de celles-ci aux normo-érythroblastes. Quelques érythroblastes en caryokinèse et absence presque complète des mégacaryocytes.

BRACALONI observe dans la moelle osseuse une forte prédominance des formes rouges, normoblastiques et quelques-unes mégалобlastiques.

LAZZARO : Moelle osseuse très riche en éléments cellulaires avec prédominance très nette des éléments de la série érythroblastique et du réticulo-endothélium. Ceux-ci sont considérablement augmentés de volume et de nombre, quelques-uns, en activité phagocytaire, contenant des globules rouges nucléés ou des hématies plus ou moins altérées. Nombreuses figures de mitose, certains éléments présentent des phénomènes de dégénérescence allant jusqu'à la nécrose. Nombreuses cellules normoérythroblastiques éparses ou réunies en amas; beaucoup sont des érythroblastes basophiles et polychromatiques, les érythroblastes acidophiles sont assez abondants. Rares éléments granulocytiques. Extrême rareté des mégacaryocytes. Il y a donc transformation de la moelle osseuse en tissu érythré-mique et histioïde.

Dans le cas de BOCCHINI, la moelle osseuse très riche en éléments cellulaires, était surtout constituée d'hémocytoblastes et d'érythroblastes. Parmi ceux-ci, fréquentes mitoses. Rares mégалоблаstes et mégacaryocytes.

Dans le cas de STORTI, au contraire, la moelle des os longs, comme celle des côtes, se présentait sous la forme d'un tissu jaune brun gélatineux.

En résumé, si l'on associe le résultat des ponctions sternales aux constatations post-mortem, le phénomène essentiel de la moelle est la réaction nucléée de la série rouge. A l'œil nu elle est rouge, elle est souvent redevenue rouge, même dans la

plupart des diaphyses où chez l'adulte elle est grasseuse. Parfois cependant elle est brun gélatineux et même ça et là grasseuse. C'est qu'en effet la métaplasie rouge de la moelle peut être en nappe; mais aussi souvent, en règle même peut-être, elle est en îlots. Même dans les nappes les plus érythroblastiques, existent des îlots où les cellules rouges sont quasi les seuls éléments et d'autres où elles ne sont qu'éparses.

Partout la moelle est très riche en éléments rouges, soit de façon absolue, les éléments étant pressés les uns contre les autres, soit de façon relative, les éléments rouges peu serrés étant beaucoup plus nombreux que les autres éléments. Nous avons fait des réserves sur l'aplasie partielle ou terminale.

DI GUGLIELMO s'exprime ainsi :

« La moelle osseuse prend un aspect nettement érythrémique, étant constituée dans sa presque totalité par des éléments de la série érythrocytaire et spécialement par les érythroblastes. Mais une autre altération profonde frappe la moelle osseuse dans l'érythémie aiguë : c'est l'arrêt du développement au stade d'érythroblaste basophile ou plus exactement au stade le plus immature (pro-érythroblastes, érythroblastes intensément basophiles).

Les caryokinèses des cellules érythroblastiques sont assez nombreuses, tandis que les phénomènes dégénératifs (caryorexis, caryolyse, pycnose) sont relativement peu nombreux. Un grand nombre d'érythroblastes présentent des atypies morphologiques, protoplasmiques et nucléaires. Les cellules réticulo-endothéliales de la moelle osseuse sont elles aussi en état de prolifération active et montrent d'importants phénomènes de phagocytose.

« Les lésions essentielles les plus typiques de la moelle osseuse sont donc :

a) l'énorme prédominance des éléments de la série rouge (hyperplasie érythroblastique) sur les éléments de la série blanche, qui sont en nombre fort réduit (hypoplasie du système leucocytaire);

b) l'arrêt du développement (anaplasie) de presque tous les éléments de la série rouge, qui ne dépassent pas les premiers stades de l'évolution cellulaire (pro-érythroblastes, érythroblastes basophiles), en sorte que l'on peut parler d'un hiatus érythrémique dans la moelle osseuse;

c) la présence d'érythroblastes atypiques par des anomalies nucléaires et protoplasmiques, érythroblastes que l'on peut appeler para-érythroblastes, par analogie avec la terminologie introduite par NÄGELI pour désigner les myéloblastes atypiques de la leucémie aiguë (paramyéloblastes) ».

Les autres séries cellulaires réagissent, elles aussi, mais beaucoup moins.

La série granulocytaire est, en quantité absolue, diminuée; DI GUGLIELMO dit qu'elle a quasi totalement disparu. Contrastant avec cette diminution, on remarque — et c'est là un fait sur lequel il n'est pas suffisamment insisté — une jeunesse anormale des granulocytes. Les éléments mûrs, neutrophiles et éosinophiles, sont très rares; les éléments jeunes (myéloblastes et myélocytes) sont aussi très rares, cependant moins rares relativement que les éléments mûrs. Cette différence, souvent très nette pendant la vie, l'est moins à l'autopsie, après la cachexie agonique.

La rareté des cellules originelles, des cellules souches, est généralement remarquable. Il peut en exister cependant (rappe-lons que certains auteurs les interprètent, sans preuve nette, comme cellules mères de la série rouge).

En même temps, il est fréquent de trouver une prolifération exagérée des histiocytes (tissu réticulo-endothélial), c'est-à-dire d'éléments qui peuvent donner naissance à tous les éléments du sang.

La disparition des mégacaryocytes est presque totale. Quelques auteurs seulement signalent la présence de « cellules géantes » plus ou moins altérées.

Autres organes.

LEUBE observe un cœur dilaté, des reins pâles, ischémiés. LUCE note une anémie de tous les organes, dégénérescence graisseuse du cœur, foyers hémorragiques multiples dans l'écorce et le cerveau, hémorragies des séreuses et de la rétine. NOBÉCOURT : taches purpuriques sous l'endocarde et le péricarde, reins blancs avec manchons lymphomateux dans les espaces interglomérulaires et intertubulaires, et petites hémorragies au sommet des pyramides; ganglions mésentériques hypertrophiés, mais histologiquement normaux; atrophie des capsules surrénales. LLAMBIAS : dégénérescence graisseuse du cœur et des reins. CANALE signale un ulcère gastrique récent avec hémorragies intragastriques, myocardite dégénérative,

anomalie de l'origine de l'artère coronaire, lésions dégénératives des reins, prolifération du système réticulo-endothélial du pancréas. MARIOTTI trouve des ulcères gastriques multiples sur une muqueuse atrophiée que l'auteur compare à l'atrophie de la maladie de Biermer, une prolifération conjonctive jeune du pancréas et de l'estomac. BRACALONI : hypoplasie des surrénales, pleurite fibrineuse adhésive chronique bilatérale, péritonite fibrineuse adhésive chronique diffuse, lésions dégénératives des reins. LAZZARO : péricardite et pleurite fibrineuses récentes, hémorragies sous-pleurales et intestinales, altérations des reins, avec infarctus, limite peu nette entre la corticale et la médullaire, lésions dégénératives des tubuli contorti, enfin, dans la lumière des vaisseaux de moyen calibre, nombreuses hématies nucléées. STORTI trouve une dégénérescence du myocarde, quelques proliférations verruqueuses au bord de la valvule mitrale, et quelques adhérences pleurales. L'examen histologique du cas de FRUGONI montre une métaplasie érythroblastique et très forte réaction réticulo-endothéliale, non seulement dans le foie et la rate, comme nous l'avons vu, mais dans les poumons, les surrénales et l'épiploon. BOCCHINI voit, dans les ganglions lymphatiques, de nombreuses cellules, isolées ou réunies en amas et présentant les caractères des cellules rouges immatures et des hémocytoblastes. Dans le cas de MANAI que nous retrouverons aux formes secondaires, il existait un lymphosarcome du rectum et du sigmoïde avec métastases à la vessie et aux ganglions mésentériques. En outre, lésions de pleurite, épocardite et péricardite, épanchements des séreuses.

En résumé :

— le syndrome purpurique avec points ou taches hémorragiques des séreuses et d'un certain nombre de viscères est presque constant;

— les parenchymes (rein surtout) sont comme le foie souvent dégénérés; il en est de même du myocarde;

— parfois existent des foyers érythrocytaires, dans certains organes (poumons, surrénales, épiploon, ganglions lymphatiques abdominaux);

— parfois existent une prolifération jeune du tissu conjonctif (histiocytes, tissu réticulo-endothélial) dans certains organes (pancréas, estomac, etc.) et des infiltrats lymphoïdes (rein, estomac, etc.).

Si l'on considère l'ensemble des lésions, la maladie est caractérisée par des lésions dégénératives des parenchymes nobles et une prolifération active et jeune du tissu conjonctif, avec énorme prédominance de l'évolution vers la série hématique rouge, surtout dans les organes normalement hémopoïétiques (moelle osseuse) et dans ceux qui, dans les stades jeunes du développement, forment aussi le sang (rate, foie, parfois épiploon, etc.).

TROISIEME PARTIE

LE DIAGNOSTIC LES CAUSES ET LES PARENTES MORBIDES LE PRONOSTIC ET LE TRAITEMENT

I

LE DIAGNOSTIC

Diagnostic positif.

Le Professeur DI GUGLIELMO écrit : « L'érythrémie aiguë est une entité anatomo-clinique bien définie, qui possède incontestablement la valeur d'une véritable hémopathie primitive, distincte de tout autre processus morbide.

La démonstration de l'existence réelle de cette nouvelle maladie est fournie par de nombreux documents anatomiques, histologiques, hématologiques et cliniques. Les altérations anatomiques caractéristiques de l'érythrémie aiguë sont constantes, typiques, systématiques, irréversibles, primitives.

Dans tous les cas contrôlés par l'autopsie, qui présentèrent le tableau clinique typique de l'érythrémie aiguë, des altérations identiques des mêmes organes furent constamment rencontrées. Cette constance des lésions anatomiques est confirmée par les résultats des biopsies (médullaires, spléniques, hépatiques), effectuées dans les cas cliniquement typiques où il ne fut pas possible d'avoir le contrôle anatomo-pathologique.

Le type des altérations anatomiques caractéristiques de l'érythrémie aiguë est toujours le même et constitué par une prolifération des éléments cellulaires de la série rouge (hyperplasie), avec arrêt de maturation aux premiers stades de l'évolution cellulaire (anaplasie).

Le caractère de ces altérations anatomiques est toujours systéma-

tique, en ce sens qu'elles atteignent le système érythropoïétique tant au siège physiologique de l'érythropoïèse (prolifération normotope) que dans d'autres organes : foie, rate, parfois aussi ganglions lymphatiques (prolifération hétérotope).

Les altérations anatomiques de l'érythémie aiguë sont fatalement et rapidement progressives, ne subissent aucun arrêt, soit spontané, soit consécutif à une intervention thérapeutique, et de ce fait doivent être considérées comme irréversibles. L'absence de facteurs étiologiques démontrables, le manque de tout autre processus morbide, l'irréversibilité des lésions, leur gravité (arrêt de l'érythropoïèse au premier stade de la maturation), l'inefficacité de la prolifération érythroblastique qui n'arrive pas à arrêter le processus anémique, sont toutes données de fait qui démontrent le caractère primitif des altérations anatomiques caractéristiques de l'érythémie aiguë; ces altérations ne peuvent en aucune façon être considérées comme de nature réactionnelle et secondaire.

Le fondement anatomique constant de l'érythémie aiguë est donc constitué par des lésions primitives et irréversibles, hyperplasiques et anaplasiques du système érythropoïétique, lésions qui confèrent à la nouvelle maladie une individualité anatomique nette et qui en représentent le facteur pathologique essentiel.

Dans le mécanisme pathogénique de l'érythémie aiguë intervient très probablement un autre facteur : la prolifération quasi constante des éléments réticulo-endothéliaux, qui se montrent doués d'une grande activité, non seulement phagocytaire, mais érythropoïétique.

L'aspect hématologique de l'érythémie aiguë est lui aussi toujours typique dans ses éléments fondamentaux, qui d'un cas à l'autre ne varient qu'en intensité. Toujours en effet, on trouve dans le sang périphérique des érythroblastes plus ou moins nombreux profondément immatures (pro-érythroblastes, érythroblastes basophiles) et fortement atypiques (para-érythroblastes).

On peut donc parler d'*hiatus érythémique* (forte prédominance des formes érythroblastiques primitives, absence ou rareté des formes intermédiaires de maturation, surtout à la période terminale de la maladie) et de *para-érythroblastose* (atypies nucléaires et protoplasmiques des érythroblastes), hiatus érythémique et para-érythroblastose qui confèrent un aspect caractéristique et typique au tableau hématologique de l'érythémie aiguë, tout comme l'hiatus leucémique et la paramyéloblastose caractérisent selon NAEGELI le tableau hématologique de la leucémie aiguë, et le différencient de celui des états leucémoïdes. L'érythroblastose avec hiatus érythémique et para-érythroblastose constitue donc l'élément essentiel du tableau hématologique de l'érythémie aiguë. Mais il ne faut pas négliger un autre élément presque constant, représenté

par la présence de cellules réticulo-endothéliales en nombre variable dans les différents cas et les diverses phases de la maladie.

Les autres caractères du tableau hématologique de l'érythrémie aiguë sont constants, avec des oscillations quantitatives de faible importance facilement explicables.

Ainsi, l'anémie est constante et généralement normochrome, pouvant être néanmoins parfois hypochrome ou faiblement hyperchrome; les plaquettes sont diminuées (thrombopénie); les leucocytes montrent le même comportement (leucopénie), rares étant les cas montrant une leucocytose modeste déterminée par une légère note leucémique.

On doit, par conséquent reconnaître à l'érythrémie aiguë non seulement une individualité anatomique nette, mais une individualité hématologique bien définie, tant dans ses éléments essentiels (altération des éléments de la série rouge) que dans ses éléments secondaires (comportement des leucocytes).

Ces derniers n'ont naturellement qu'une importance très secondaire, parce que si même le comportement des leucocytes était absolument inconstant (ce qui ne répond pas à la réalité), l'individualité hématologique conférée à l'érythrémie aiguë par les altérations typiques des éléments de la série rouge n'en serait pas perdue.

Pour reconnaître l'individualité hématologique de la leucémie on n'a jamais exigé un comportement constant des globules rouges, qui peuvent être diminués, normaux et parfois même légèrement augmentés, mûrs ou immatures dans des proportions variables, tout comme le font les leucocytes dans l'érythrémie sous l'influence des mêmes facteurs.

Outre l'individualité anatomique et hématologique, l'érythrémie aiguë possède aussi une individualité clinique assez bien définie, parce que dans les cas typiques auxquelles nous nous rapportons de façon exclusive, elle se manifeste avec des symptômes constants et caractéristiques : état anémique grave d'emblée, fièvre dont les oscillations rappellent celle de la leucémie aiguë, splénomégalie, hépatomégalie, manifestations hémorragiques.

Considérée sous son triple aspect anatomique, hématologique et clinique, l'érythrémie aiguë acquiert la figure précise d'une véritable entité morbide avec des caractères constants et bien définis ».

Ce texte définit bien le syndrome d'érythromyélose (myélose érythémique de DI GUGLIELMO, ou mieux myélose érythroblastique). Il ne définit pas l'érythromyélose aiguë qui se caractérise par un syndrome plus complexe et une évolution spéciale.

L'érythrémie aiguë est :

- a) une anémie progressive, « maligne »;
- b) une anémie fébrile;

c) une anémie avec habituellement (mais non constamment au moins au début et à la période d'état) une augmentation du volume de la rate;

d) une anémie avec syndrome hémorragique.

Avant l'examen du sang, il est impossible de ne pas penser à une leucémie aiguë (leucose aiguë, leucomyélrose aiguë).

Diagnostic différentiel.

1° LA LEUCÉMIE AIGUE, ou leucose aiguë, ou leucomyélrose aiguë.

La leucose aiguë est le diagnostic le plus important, à cause de la ressemblance des deux affections. Mais, à vrai dire, il est accessoire, en l'état actuel de nos connaissances, puisque l'évolution, le pronostic et les échecs thérapeutiques sont les mêmes.

Les caractères différentiels sont tirés de la fréquence, de la clinique, de l'examen du sang et de la ponction de la moelle osseuse.

La leucose aiguë est plus fréquente, au moins actuellement et dans notre pays, que l'érythromyélrose aiguë.

En clinique, le contraste entre l'hypertrophie de la rate et la discrétion des adénopathies est en faveur de l'érythromyélrose aiguë. L'absence d'adénopathies, même petites et rares, si fréquente dans l'érythroblastose aiguë, est encore plus en faveur de cette maladie. En règle, les adénomégalias priment la splénomégalie dans la leucémie aiguë et, même au début, elles manquent très rarement; DI GUGLIELMO dit même que les ganglions sont toujours augmentés, ce qui est inexact au moins au début.

L'apparition d'angine et de gingivite nécrotique, encore qu'elles aient été signalées dans quelques rares cas d'érythromyélrose aiguë, doit toujours faire penser à une leucose aiguë.

L'examen du sang, qui montre une anémie avec érythroblastose, permet-il d'exclure le diagnostic de leucose aiguë? Nous pensons qu'en pratique, il peut en être ainsi. Mais la certitude ne peut être obtenue que si à l'examen du sang est

ajoutée la ponction sternale. Celle-ci montre une érythroblastose pure ou presque pure dans la maladie de DI GUGLIELMO, une leucoblastose remarquablement intense et quasi pure dans la leucomyélose aiguë. C'est par l'examen de la moelle osseuse qu'est éliminé de façon définitive l'hypothèse d'une cryptoleucémie au sens de M. P. EMILE-WEIL. La ponction de la rate permettrait aussi d'exclure l'hypothèse, d'ailleurs fort improbable, d'une « leucémie localisée » à début splénique.

2° L'ÉRYTHROLEUCOMYÉLOSE AIGUE.

La question se complique, ou se simplifie, par « l'existence indiscutable de cas à lésions simultanément érythrémiqes et leucémiques, c'est-à-dire de cas d'*érythroleucémie aiguë*, contrôlés à l'autopsie. Nous nous référons à l'érythroleucoblastose fœtale, illustrée par GIERKE, qui a pu constater l'apparition des deux formes, l'érythroblastose fœtale et l'érythroleucoblastose fœtale, chez deux enfants issus des mêmes parents » (DI GUGLIELMO).

Pour M. Paul CHEVALLIER, si l'érythromyélose aiguë pure et typique et la leucomyélose pure et typique, sont des affections très différentes l'une de l'autre, ce n'est pas seulement chez le nouveau-né qu'existent des syndromes intermédiaires qui les relie, syndromes qu'il appelle volontiers *érythroleucomyélose aiguë* si l'érythroblastose domine, *leucoérythromyélose aiguë* si domine la leucoblastose.

Nous avons cité des cas d'érythromyélose aiguë avec adénopathies discrètes, avec leucoblastose atténuée, et surtout avec cette atteinte profonde du tissu lymphoïde qui permet aux microbes pathogènes et aux saprophytes de se développer sur les points où il affleure la surface du corps et qui donne naissance à la stomatite et à l'angine nécrotique; pour Paul CHEVALLIER, une partie au moins de ces cas méritent le nom d'érythroleucomyélose aiguë, les uns étant à la limite du cadre leucosique, d'autres un peu plus nettement leucosiques.

A ces faits correspondent, lorsqu'on étudie la leucémie aiguë, ceux de leucoérythromyélose aiguë, où l'érythroblastose de-

vient très importante et où, d'ailleurs, la rate est généralement assez fortement augmentée de volume.

Des cas ont été décrits qui sont des érythroleucomyélomes aigus : par exemple, au minimum celui de LAZZARO, que nous résumons, puis celui de BIANCHI, PECO et ACERVO en Argentine (érythroleucémie aiguë, 1936), enfin ceux de GERIOLA (1937) et de PENATI (1937) : ils sont considérés comme formant véritablement le pont entre la leucose aiguë et l'érythromyélome aiguë. Cependant, dans l'observation de GERIOLA, l'« érythroleucémie à prédominance érythroblastique » était secondaire à un cancer de l'estomac; celui de PENATI concernait une « leucémie mégaloblastique aiguë » qui appelle de nouvelles recherches.

3° L'ANÉMIE GRAVISSIME AIGUE FÉBRILE (maladie de LEDERER-BRILL).

Anémie grave, progressive, menant souvent vite à la mort si l'on n'intervient pas et guérissant avec une facilité extraordinaire si le traitement convenable est mis, l'anémie gravissime aiguë fébrile, l'anémie hémolytique, la maladie de Lederer, la maladie de Brill, etc., n'est pas sans ressembler à l'érythromyélome aiguë.

Dans la thèse du Dr Marcel THAU (1934) faite sous la direction de M. Paul CHEVALLIER, il est consacré un chapitre aux rapports entre l'anémie gravissime aiguë fébrile et la leucanémie de LEUBE; l'auteur conclut que la leucanémie de LEUBE est une simple variété hématologique de l'anémie gravissime aiguë. Quel que soit l'intérêt théorique de ce rapprochement, il ne nous occupera pas : les deux maladies ont un pronostic si différent qu'il importe d'en préciser exactement le diagnostic.

Au point de vue clinique, notre maître M. Paul CHEVALLIER insiste particulièrement sur deux signes : la teinte de la peau et le syndrome hémorragique.

La peau peut être d'un blanc de mort, ou très légèrement subictérique (anémie hémolytique). Mais la teinte habituelle, celle qui attire d'emblée l'attention d'un praticien qui a déjà

vu des anémies fébriles aiguës, est souvent spéciale : le malade est gris.

Il n'existe pas de syndrome hémorragique. Sans doute on a signalé des épistaxis, parfois quelques taches purpuriques, et aussi de grandes hémorragies rénales ou autres. Il n'en reste pas moins que les hémorragies sont rares et que la recherche du syndrome hémogénique est négative. Malgré l'abaissement des plaquettes (BENHAMOU a rapporté un cas où leur nombre n'était que de 86.000, « la coagulation, la rétraction du caillot, l'épreuve de DUKE et l'épreuve du lacet sont normaux ou quasi normaux ». Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique, M. Paul CHEVALLIER ne rejette pas de façon absolue le diagnostic d'anémie gravissime fébrile aiguë, mais il le met en doute.

L'examen du sang tiendrait plutôt, dans certains cas, à égaler l'opinion, puisque les hématies nucléées peuvent être abondantes (en général 200 à 300 par mmc. et parfois davantage). Cependant, certains signes doivent attirer l'attention. Beaucoup plus que le sang d'une érythromyélose aiguë, le sang d'une anémie gravissime aiguë fébrile se rapproche d'un sang de maladie de Biermer. Certaines observations, dont deux de M. Paul CHEVALLIER, ont été décrites sous le nom d'anémie « perniciose » aiguë fébrile et la thèse de THAU distingue une « forme clinique importante : l'anémie perniciose aiguë fébrile ». La valeur globulaire est en effet élevée (1,25 à 1,50), alors qu'elle est généralement voisine de la normale dans les anémies leucosiques et érythromyélosiques. Sur lame, on trouve des globules rouges très augmentés de volume et même souvent des mégaloctes analogues à ceux de l'anémie de Biermer. Parmi les hématies nucléées, à côté des normoblastes, existent des mégaloblastes.

Bien loin d'être diminués, les globules blancs sont augmentés de nombre; la leucocytose est généralement modérée; elle s'accompagne dans les deux tiers des cas, environ, d'une polynucléose modérée, et même parfois d'une leucocytose forte; cette leucocytose disparaît et peut même céder la place à une légère leucopénie lorsque la maladie évolue vers la guérison.

Les formes jeunes des granulocytes (myéloblastes) existent en petit nombre; mais les myéloblastes sont absents ou rares.

Dans l'ensemble, on ne constate pas ces altérations dégénératives des éléments nucléés, des séries blanche et rouge, qui sont si évidentes dans la leucose aiguë et dans l'érythromyélrose aiguë.

Malgré l'appréciation minutieuse des facteurs du diagnostic, il peut être des cas où le doute est permis. C'est alors que, suivant le conseil de DI GUGLIELMO, il convient de mettre en œuvre le traitement qui guérit l'anémie gravissime aiguë fébrile, sans nuire en rien aux malades atteints d'érythromyélrose aiguë. Ce traitement est essentiellement une assez grande transfusion sanguine qui ressuscite le mourant et fait tomber la fièvre. Cette transfusion est suivie, au besoin, de quelques autres transfusions et complétée par l'hépatothérapie.

4° LA MALADIE DE BIERMER.

La maladie de Biermer ne ressemble en rien à l'érythromyélrose aiguë. Si nous la mettons ici en vedette, c'est que la plupart des cas d'érythromyélrose aiguë ont d'abord été considérés comme des Biermers.

La maladie de Biermer est une maladie chronique, mais, évidemment, on ne sait pas au début si l'évolution sera rapide.

Elle ne s'accompagne jamais de syndrome hémorragique. Ce caractère est capital. M. Paul CHEVALLIER estime que toutes les maladies de Biermer avec syndrome hémorragique, qui ont été publiées, sont des erreurs de diagnostic ou peut-être, parfois, le fait d'associations morbides.

Dans la maladie de Biermer, la langue s'atrophie, de même que l'estomac (gastrite atrophique avec aires nacrées), alors que dans l'érythromyélrose la langue reste veloutée et l'estomac ne s'atrophie pas (Paul CHEVALLIER et Fr. MOUTIER).

D'autres nuances cliniques pourraient encore être signalées.

Le sang est très différent.

Lorsque le patient n'a pas encore été soumis à l'hépatothérapie, la valeur globulaire est fort élevée, les mégaloctes sont

constants et nombreux, les mégalo blastes habituels : les mégalo cytes sont des mégalo cytes de NAEGELI, c'est-à-dire des globules rouges dont le diamètre atteint ou dépasse $12\ \mu$ et les mégaloblastes sont les mégaloblastes biernériens à grand protoplasma et à noyau perlé, qui correspondent aux mégalo cytes.

Dans son cas I d'érythromyélrose aiguë, M. Paul CHEVALLIER avait en mains des examens de sang bien faits qui mentionnaient quelques mégaloblastes. Mais ces mégaloblastes ne s'associent pas à des mégalo cytes (qui auraient dû être nombreux) et — signe très important — ils n'étaient apparus dans les formules qu'après un traitement assez fort et prolongé par le foie : dans la maladie de Biermer, les mégalo cytes et les mégaloblastes se voient avant l'hépatothérapie, et ce traitement les fait disparaître.

Les leucocytes sont un peu diminués, et cette leucopénie est, au moins en grande partie, due à une neutropénie moyenne. Il n'existe pas de formes anormales ou dégénérées des globules blancs. La ponction de la moelle osseuse montre une image très caractéristique : elle associe une énorme réaction jeune de la série rouge (hématies nucléées à protoplasma intensément bleu, de différents types, mais surtout du type mégalo cytaire à noyau gros ou énorme) à une réaction myélocytaire qui contraste avec la granulocytopénie du sang.

S'il peut améliorer l'érythromyélrose aiguë, le traitement spécifique de la maladie de Biermer ne le fait que pour un temps très court, et, malgré sa poursuite, l'affection s'aggrave. Il est bien entendu que, pour que cette épreuve ait de la valeur, il faut que le foie ou les extraits de foie aient été donnés aux doses convenables, c'est-à-dire énormes.

5° L'ANÉMIE FÉBRILE MALIGNE OU FIÈVRE MALIGNE HÉMORRAGIQUE.

Sous ce nom, M. Paul CHEVALLIER a désigné une affection qui se rapproche de l'anémie aplastique à forme fébrile et à réaction embryonnaire de BENHAMOU, NOUCHY et RAYNAUD et

des anémies fébriles aiguës avec agranulocytose de BOUCHE. Il est à noter que ces cas n'ont rien à voir avec l'agranulocytose de WERNER SCHULTZE qui est caractérisée par une évolution aiguë, une fièvre élevée, la fréquence de l'ictère, l'aleucie avec neutropénie intense, mais sans anémie marquée et sans hémorragies. La fièvre maligne hémorragique est rare et encore peu connue. Si sa clinique peut simuler celle de l'érythromyélose aiguë, le sang est celui d'une anémie aplasique, ou tout au moins d'une anémie dégénérative sans érythroblastose, et la moelle osseuse est pauvre, en particulier en éléments de la série rouge.

6° LES AUTRES ANÉMIES BANALES.

Le tableau clinique de la chlorose, même grave, est très différent et le sang encore plus différent. Il en est de même de l'anémie macrocytique levurocurable, etc.

Le tableau des aleucies hémorragiques et des anémies aplasiques peut se rapprocher de celui de l'érythromyélose aiguë, mais le sang n'a aucune ressemblance. L'anémie intermédiaire de Paul CHEVALLIER est à la fois subaplasique et hémorragique; elle ne peut être dite érythroblastique.

7° LES AUTRES ÉRYTHROBLASTOSES.

Sous le nom d'érythroblastoses, on réunit des affections caractérisées par la présence dans le sang d'une grande quantité d'érythroblastes et par la réaction érythroblastique de la moelle osseuse et d'autres organes comme la rate. L'érythromyélose aiguë est une érythroblastose, mais ce n'est pas la seule.

Les érythroblastoses aiguës des nouveaux-nés.

La maladie de Schridde-Rautmann ou érythroblastose fœtale est caractérisée en clinique par de l'hydropisie (hydrops neonatorum) et de l'ictère (ictère grave des nouveaux-nés). Les érythroblastoses aiguës moins précoces et de symptomatologie

plus simple semblent se confondre, au moins en grande partie, avec l'érythromyélose aiguë de DI GUGLIELMO. Des travaux déjà nombreux (LENDORF, PÉHU, en France) ont étudié cette question. Nous ne pouvons l'aborder ici.

Les érythroblastoses chroniques.

La plus anciennement connue a été étudiée pour la première fois par HAYEM et son élève LUZET, et par VON JACKSCH. C'est l'anémie splénomégaly infantile de VON JACKSCH-LUZET.

Très voisine d'elle, si l'on veut bien comparer les observations originales, est l'anémie de COOLEY que DI GUGLIELMO appelle myélose érythrémique chronique. Les lésions osseuses ont été bien étudiées par COOLEY; CAMINOPETROS pense que l'augmentation de la résistance globulaire est un stigmate caractéristique.

La splénomégaly avec anémie et myélémie de P. EMILE-WEIL et CLERC se voit chez l'adulte. GUGLIELMO décrit l'érythroleucémie chronique de l'adulte.

Entre toutes ces affections et d'autres qui ne sont pas encore très bien individualisées, ou dont certaines sont peut-être éloignées à tort, d'une part, et l'érythromyélose aiguë d'autre part existe la même différence qu'entre une leucose chronique et la leucose aiguë. Nous ne pouvons insister.

8° LES ÉRYTHROMYÉLOSES SECONDAIRES.

Un syndrome clinique et hématologique de « myélose érythrémique de DI GUGLIELMO » s'observe à la période terminale d'un certain nombre d'affection. Lorsqu'on voit le malade pour la première fois au cours de syndrome érythroblastique, il est possible de penser à une érythrémie aiguë encore que certains symptômes, variables suivant les cas, ne soient pas en faveur de ce diagnostic (par exemple absence de syndrome hémorragique hémogénique, présence d'une polynucléose neutrophile, etc.)

Les principales affections qui réalisent ces syndromes sont :

1° *La polyglobulie avec splénomégaly ou maladie de Vaquez.*

Pierre DUSTIN jeune, y a consacré récemment un mémoire dans le Sang (Tome XI, 1937, p. 134 et suiv.). L'autopsie montra une tuberculose ancienne de la rate. A propos de son cas DUSTIN rappelle les observations assez semblables ou un peu différentes de MINOT et BUCHMAN, de DELANNOY, de M. P. Emile WEIL (syndrome de von Jacksch-Luzet apparu après une polyglobulie), de BENEDETTI, de MEULENGRACHT et SVEND, etc.

2° *Les métastases cancéreuses des os.* L'érythroblastose des cancers des os a été mise en évidence par NAEGELI. Depuis le cas de KURPJUWEIT rapporté dans la thèse de Margareth LÉVY (1909), divers travaux ont été consacrés au sujet. Si l'anémie est intense et progressive, l'érythroblaste nette, le syndrome ne saurait le plus souvent être confondu avec l'érythromyélose aiguë, qui est, essentiellement un syndrome de leucose aiguë ou subaiguë. Un examen soigneux montre soit des lymphomes, soit un cancer de l'estomac ou du rectum, soit un sarcome utérin, etc.

En 1933, MANAI a publié un cas d'érythémie aiguë; l'autopsie montre un lymphosarcome sténosant du rectum et du sigmoïde et la moelle osseuse. La réaction érythroblastique était intense dans la moelle osseuse, des foyers érythroblastiques se voyaient dans le foie et la rate, tous deux gros, les capillaires hépatiques étant gorgés d'érythroblastes. L'histoire du malade, âgé de 28 ans, était la suivante. Lorsqu'il fut hospitalisé le 16 février 1929, le sang examiné, était presque normal, en particulier il ne s'y trouvait aucun érythroblaste. Quinze jours avant la mort, épisode fébrile avec hépato et splénomégalie. Dans le sang périphérique on trouve alors : 64 érythroblastes pour 100 cellules nucléées. A la période agonique, il y avait, par millimètres cubes, 90.000 érythroblastes à toutes les phases de maturation, des hémocytoblastes et proérythroblastes. Les derniers jours, il existait un hiatus érythémique par disparition complète des érythroblastes orthochromatiques; quelques rares éléments immatures granulocytiques.

Malgré son titre, ce cas ne saurait rentrer dans l'érythémie aiguë. On y remarquera en particulier l'absence de syndrome hémorragique.

En conclusion : en présence d'une érythroblastose avec splénomégalie, on peut penser à une érythromyélose aiguë. Mais on ne saurait l'affirmer que si tous les caractères du syndrome

sont réalisés. Si quelques particularités importantes manquent, il convient d'examiner soigneusement le malade, de penser au cancer, et de réserver son jugement.

3. *Les érythroblastoses des hémorragies.* En 1902, J. JOLLY a montré que les pertes de sang abondantes et répétées entraînaient une inondation du sang par des hématies nucléées et une réviviscence de la moelle osseuse. Le sujet a été très étudié. Il ne saurait y avoir là matière à erreur de diagnostic. Jamais l'érythromyélose aiguë n'entraîne des hémorragies susceptibles de créer une érythroblastose comparable à celle qui est observée.

9° LES ÉRYTHROBLASTOMES DE LA MOELLE OSSEUSE.

De même qu'il existe des leucosarcomes qui ne se traduisent pas par une invasion, sanguine de cellules anormales de la lignée blanche, peut-il exister des érythroblastomes caractérisés par une transformation érythroblastique massive totale ou partielle de la moelle (et même des métastases dans les organes) sans que cette érythroblastose viscérale se traduise par l'apparition dans le sang d'hématies nucléées ?

La question a été posée assez récemment et n'est pas résolue.

Le premier cas de myélome érythémique a été décrit par RIBBERT en 1904, mais a été mis en doute. En 1912, dans *Pathologica*, COPELLI a décrit un cas d'« une hémopathie systématisée représentée par une hyperplasie érythroblastique » qu'il appelle érythromatose. MARTELLI a agité cette question.

En 1934, L. LOI et L. ROSSIELLO, élèves de REITANO, ont décrit un érythroblastome multiple des os. En 1934, E. PARENTÉ a montré la possibilité pour le sarcome d'EWING d'évoluer vers une érythroblastose.

Tels sont les documents qui ont été recueillis par BASERGA.

Ils posent le problème de la forme anérythroblastémique de la maladie de DI GUGLIELMO.

De même qu'il existe des cryptoleucémies, dont le diagnostic ne peut être fait que par la ponction de la moelle osseuse, il existerait des cryptoérythromyéloses que l'examen du

sang ne permettait pas de soupçonner mais que décelerait l'examen direct de la moelle.

Mais il peut s'agir aussi d'érythroblastomes comparables aux leucoblastomes, si l'on admet que (comme il le semble bien), le leucoblastome ne doit pas être toujours confondu avec la leucose aiguë.

Le problème est posé; il ne sera résolu que par des recherches patientes.

II

CAUSE ET PARENTES MORBIDES.

Il n'est pas discutable que l'érythromyélose aiguë s'apparente aux leucoses, en particulier à la leucose aiguë, et aux autres érythroblastoses idiopathiques.

Au congrès de Turin de 1936, DI GUGLIELMO donnait le tableau suivant :

1. Myéloses érythrémiq.ues.	{ M. érythrémiq.ue suraiguë des nouveau-nés ou érythroblastose fœtale de Rautmann. M. érythrémiq.ue aiguë de di Guglielmo. M. érythrémiq.ue chronique de Cooley.
2. Myéloses érythroleucémiques.	{ M. érythroleucénique suraiguë des nouveau-nés ou érythroleucoblastose fœtale de Gierke. M. érythroleucémique infantile de Jacksch-Luzet. M. érythroleucémique chronique de l'adulte.
3. Myéloses leucémiques.	{ M. leucémique suraiguë, congénitale ou fœtale. M. leucémique aiguë. M. leucémique chronique.

Laissant de côté les érythroblastoses et les leucoses aiguës des nouveau-nés, nous substituerions volontiers au tableau de DI GUGLIELMO le suivant :

- | | | |
|-----------------------|---|---|
| Erythromyéloses. | { | 1. Erythromyélose aiguë de di Guglielmo. |
| | | 2. Erythromyélose chronique ou anémie de Cooley; et anémie pseudoleucémique infantile de von Jacksch-Luzet; et anémie avec splénomégalie et myélémie d'Emile Weil et Clerc. |
| Erythroleucomyéloses. | { | 1. Erythroleucomyélose aiguë. |
| | | 2. Erythroleucomyélose chronique. |
| Leucomyéloses. | { | 1. Leucomyélose aiguë, ou leucose aiguë. |
| | | 2. Leucémie chronique. |

L'analogie entre leucémie aiguë et érythromyélose aiguë est très grande, DI GUGLIELMO écrit :

« Tandis que les analogies entre les deux processus morbides sont nombreuses et essentielles, les différences sont presque toutes apparentes et accessoires.

Les analogies cliniques, sont évidentes : il s'agit dans un cas comme dans l'autre, d'une maladie à évolution aiguë, à début brusque ou précédé d'une courte période de symptômes prodromaux, avec fièvre irrégulière, le plus souvent rémittente, parfois légère (37°5, 38°), parfois très élevée (40°) avec état anémique grave, phénomènes hémorragiques d'intensité variable, tuméfaction plus ou moins marquée de la rate et du foie, enfin, issue constamment mortelle.

L'analogie hématologique essentielle est constituée par la présence dans le sang périphérique de cellules plus ou moins nombreuses, profondément immatures et atypiques, appartenant respectivement à la série rouge dans l'érythémie aiguë (proérythroblastes, érythroblastes basophiles), et à la série blanche dans la leucémie aiguë (myéloblastes); les cellules indifférenciées (hémocytoblastes) sont présentes aussi bien dans une maladie que dans l'autre.

Une différence hématologique, sur laquelle l'attention a été attirée de façon répétée, est celle du comportement des globules rouges dans l'érythémie aiguë et des globules blancs dans la leucémie aiguë : il y a diminution (érythrocytopenie) dans le premier cas, augmentation (leucocytose) dans le second.

Comme conséquence de l'hyperplasie, on s'attendrait à trouver dans l'érythémie aiguë une augmentation des érythrocytes, tout comme

dans la leucémie aiguë, il y a augmentation des leucocytes. On a voulu voir dans cette diversité de comportement une différence suffisamment profonde pour mettre en doute l'analogie pathogénique de l'érythémie et de la leucémie.

Avant tout, il faut relever que cette différence de comportement est presque toujours plus apparente que réelle, comme il est facile de le démontrer en comparant l'érythémie aiguë avec la leucémie aiguë et non avec la chronique, le nombre des globules rouges mûrs de l'érythémie aiguë avec celui des globules blancs mûrs de la leucémie aiguë, le nombre des globules rouges immatures de l'érythémie aiguë avec le nombre des globules blancs immatures de la leucémie aiguë. Dans la leucémie aiguë, le nombre des leucocytes présente généralement une augmentation moyenne atteignant des chiffres qui oscillent entre 20.000 et 50.000; rares sont les cas avec leucocytose plus intense, plus fréquents ceux avec des valeurs sub-leucémiques (10—15.000) normales ou même leucopéniques; ces cas sont d'autant plus fréquents que le processus morbide est plus aigu. Surtout dans ces derniers cas, tandis que le pourcentage des leucocytes immatures atteint les chiffres de 70, 80, 90 %, celui des leucocytes mûrs est d'à peine 30, 20, 10 %, ce qui veut dire que le nombre absolu de ces cellules par mmc. est inférieur au taux normal. Un seul exemple suffira à démontrer l'exactitude de cette affirmation : dans une leucémie aiguë avec 20.000 globules blancs, dont les formes immatures représentent 70, 80 ou 90 % et les formes mûres respectivement 30, 20 et 10 %, le nombre absolu de leucocytes mûrs sera de 6.000, 4.000 ou 2.000 par mmc. Dans le même cas, le nombre absolu des leucocytes immatures sera de 14.000, 16.000 ou 18.000 par mmc.

Dans les érythémies aiguës, par contre, le nombre absolu des érythroblastes par mmc. oscille entre un minimum de 3.200 et un maximum de 258.600 chez l'enfant (LATTES) et de 143.300 chez l'adulte (LAZZARO).

De l'exemple cité découlent les deux conclusions suivantes :

a) il existe la plus parfaite analogie de comportement entre les valeurs numériques des érythrocytes immatures du sang de l'érythémie aiguë et celles des leucocytes immatures du sang de la leucémie aiguë;

b) le nombre des érythrocytes mûrs du sang de l'érythémie aiguë est toujours diminué, alors que le nombre des leucocytes mûrs du sang des leucémies aiguës est souvent diminué, parfois cependant normal ou modérément augmenté.

La comparaison des deux processus histo-pathogéniques, érythémique et leucémique, présente une importance plus grande.

Dans les deux cas, il s'agit d'une hyperplasie primitive et systématique avec arrêt de maturation des cellules de la série rouge (érythémie aiguë) ou de la série blanche (leucémie aiguë). C'est là l'analogie

fondamentale entre l'érythrémie aiguë et la leucémie aiguë. Cette analogie ne doit pas être poussée plus loin : comme il s'agit de deux systèmes (érythropoïétique et leucopoïétique) profondément différents au point de vue morphologique et fonctionnel, il serait absurde de vouloir exiger l'égalité de l'extension et de l'intensité des lésions anatomiques, le parallélisme des manifestations pathologiques secondaires, l'identité du tableau morbide.

Il existe, de fait, des différences nettes et constantes entre l'érythrémie aiguë et la leucémie aiguë.

La première est représentée par le fait que le processus érythémique est moins généralisé que le processus leucémique : il se limite dans la quasi totalité des cas à la moelle osseuse, à la rate et au foie. Cette différence qui ne permet pas de refuser au processus érythémique son caractère d'hyperplasie systématique et d'anaplasie, permet d'expliquer les leucocytoses imposantes de certains cas de leucémie aiguë.

La seconde différence est constituée par la prolifération marquée des cellules réticulo-endothéliales dans presque tous les cas d'érythrémie aiguë. Cette seconde différence ne permet pas non plus d'infirmier l'analogie essentielle des deux processus morbides, mais met en évidence un autre facteur pathogénique, qui participe activement au processus hémdestructeur et d'autre part contribue à faire atteindre à la rate et au foie des proportions notablement plus grandes dans l'érythrémie aiguë que dans la leucémie aiguë.

Finalement, pour démontrer l'analogie histo-pathogénique fondamentale entre l'érythrémie aiguë et la leucémie aiguë, il faut rappeler l'existence indiscutable de cas à lésions simultanément érythémique et leucémiques, c'est-à-dire de cas d'érythro-leucémie aiguë, contrôlés à l'autopsie ».

Ainsi l'analogie clinique et anatomique, les formes de passage, permettent de rapprocher l'érythromyélose aiguë de la leucomyélose aiguë. On ne peut se défendre de l'impression qu'il s'agit de deux systématisations différentes d'une même maladie, de la localisation différente d'un agent pathogène identique ou très proche.

Quel est cet agent pathogène ?

Parmi les hypothèses qui peuvent être faites, la plus simple, la plus facile à accepter est celle d'un virus animé.

Sans doute, dans l'une et l'autre affection, les hémocultures ont toujours été négatives (dans le cas de NOBÉCOURT, il fut

trouvé du streptocoque, mais seulement après la mort). Jamais nulle part un microbe n'a été découvert.

Mais nous savons aujourd'hui que nombre de maladies mystérieuses sont dues à des virus que l'on manie et que l'on inocule sans pouvoir les voir. Ici nulle transmission n'a pu être faite.

La pathologie comparée vient à notre secours.

Parmi les myéloses transmissibles que l'on connaît, la mieux étudiée est celle des poules qu'OBERLING et GUÉRIN (Bulletin du cancer (XXIII, 1^{er} janvier 34) appelle la leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. Elle possède une forme érythroblastique pure, la plus fréquente, une forme érythroblastique avec hémocytoblastes (cellules souches), une forme érythroblastique avec réaction myéloïde et une forme de leucémie myéloïde. Aux formes ordinaires s'opposent des formes frustes où l'animal succombe alors que son sang n'est encore qu'à peine modifié, et des formes passagères qui guérissent en peu de temps. A l'autopsie l'érythromyélose et la leucomyélose peuvent se présenter presque jures, mais très souvent chez un même animal, coïncident l'érythroblastose et les infiltrations leucémiques, les infiltrations leucémiques et des productions néoplasiques.

Le virus est doué d'une polyvalence extrême : « l'inoculation d'une érythroblastose pure peut déclencher une production tumorale, et, inversement, une greffe de sarcomes peut provoquer toutes les variétés leucémiques ».

Nous ne pouvons nous étendre sur ces faits ni citer les grands savants qui ont étudié la question.

L'érythroblastose transmissible des poules suggère que l'érythromyélose aiguë de l'homme est la même maladie non seulement que des affections cliniquement et anatomiquement voisines, mais encore d'affections qui paraissent éloignées. Elle nous conduit à nous demander si nous avons eu raison de parler au diagnostic, et non aux symptômes, des érythromyéloses aiguës avec tumeurs malignes. Elle suggère aussi que certaines anémies qui guérissent sont des variétés bénignes de l'érythromyélose aiguë et que des malades gravement infectés peuvent être tués

avant que leur sang ni leur moelle n'aient montré aucun signe certain d'une myélose.

En revanche, ces recherches et beaucoup d'autres que nous ne pouvons citer, ne nous renseignent pas sur la parenté de l'érythromyélose aiguë avec beaucoup d'autres érythromyéloses, en particulier les chroniques.

A priori il semble logique d'admettre que la maladie n'est pas toujours aiguë. De l'examen des faits, l'impression ne dégage que ni l'anémie splénomégalique infantile, ni l'anémie avec splénomégalie et myélémie ne sont apparentées, étiologiquement, à l'érythromyélose aiguë.

Tout autre problème est de chercher des parentés causales et de rapprocher des maladies au nom d'un processus pathogénique commun.

L'hyperplasie « déformante » de la moelle osseuse, en particulier sa variété érythroblastique, peut être provoquée par un grand nombre d'agents pathogènes. Elle n'engendre que l'analogie superficielle des ressemblances anatomiques plus ou moins précises. C'est la clinique seule qui, en l'absence de procédés expérimentaux, permet de grouper de façon logique les entités morbides.

Il semble bien qu'au début de ses recherches, DI GUGLIELMO ait voulu rapprocher son érythémie anémiant des polyglobulies splénomégaliques, c'est-à-dire de la maladie de Vaquez. Il a renoncé aujourd'hui à ce dessein : les différences sont trop grandes entre les deux syndromes. Et très souvent l'érythémie de Vaquez est en rapport avec une maladie locale de la rate qu'elle hypertrophie, en général une tuberculose chronique en foyers massifs.

En injectant dans la moelle une substance cancérigène, du goudron, Jean BERNARD a produit à la fois des tumeurs et des hémopathies; celles-ci étaient en général essentiellement caractérisées par une réaction rouge d'érythémie, c'est-à-dire de polyglobulie, et par une réaction blanche leucémoïde. Il est possible que en continuant dans cette voie, on arrive à élucider

certaines problèmes des érythromyéloses, en particulier de l'érythromyélose aiguë.

Les expériences de FERRARI (chez la grenouille), celles de STORTI avec le bothriocéphale, celle de BASERGA avec le phénylhydrazine, et bien d'autres, pour fort intéressantes qu'elles soient, ne nous paraissent, en revanche, apporter aucune clarté nouvelle.

III

LE PRONOSTIC

En l'état actuel de nos connaissances, le pronostic est fatal.

IV

TRAITEMENT

Notre maître, M. Paul CHEVALLIER prescrit :

1. des doses fortes (trois ampoules par jour à boire) de coagulène ou extrait de plaquettes.

2. des transfusions (fessières ou intraveineuses) répétées tous les deux jours de petites quantités de sang humain (ordre de grandeur, 40 grammes).

3. des extraits de foie ou de rate et d'estomac.

Sous l'influence de ce traitement, l'amélioration est manifeste : le syndrome hémorragique clinique diminue ou disparaît, les forces remontent un peu. Le sang même peut s'améliorer; mais cette amélioration n'est que passagère; il peut se produire une amélioration clinique que dément l'aggravation du processus sanguin.

La grande transfusion n'a rien donné à OMODEI-ZORINI et presque rien à STORTL. Comme dans la leucémie aiguë, elle peut être dangereuse par les réactions qu'elle est capable de provoquer même lorsque les groupes sont parfaitement étudiés. Cependant si, au début, une hésitation est permise entre l'érythro-myélose aiguë et l'anémie gravissime aiguë fébrile, et même si l'espoir est minime d'une erreur de diagnostic, il faut en donner

le bénéfice au malade et faire une ou deux transfusions moyennes (ordre de grandeur 300 gr. chez un adulte).

La radiothérapie des os semble contre-indiquée comme dans la leucémie aiguë.

L'ablation de la rate est proposée. Il n'est guère tentant de la prescrire lorsqu'on connaît le syndrome hémorragique et la nature des lésions. A notre connaissance elle n'a jamais été faite dans l'érythromyélose aiguë. La maladie est si fatalement progressive qu'on ne saurait qu'approuver celui qui aura la hardiesse de l'imposer. L'hépatothérapie et les autres médicaments antianémiques sont des palliatifs non dépourvus de toute action.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Von KORMOCZI (1899).

La malade, âgée de 50 ans, blanchisseuse, présente, à la suite de troubles gastriques, des pétéchies sur tout le corps et une gengivite avec des signes d'anémie grave.

En trois semaines, le rapport des globules rouges aux globules blancs tombe de 386/1 à 14/1. Examen de sang : Hématies 2.000.000. Hg. 40 %. Globules blancs 6.000. Poïkylocytose, micro et macrocytose. Mégaloblastes. Polynucléose. Pas de myélocytes.

OBSERVATION II.

PARKES WEBER (1904).

Malade âgé de 50 ans. Atteint d'un syndrome anémique avec splénomégalie et hépatomégalie. Durée de l'évolution 1 an. Examen du sang : Hématies 1.800.000 avec normo, micro et mégaloblastes. Hg 27 %. Globules blancs 3.000. Polynucléaires 37,5. Lymphocytes 59. Eosinophiles 0,5. Myélocytes 3.

OBSERVATION III.

Voir LEUBE (1900).

Il s'agit d'un garçon de dix ans qui entre à l'hôpital le 6 mai 1900. Rien à noter dans les antécédents; aucune maladie antérieure. Entre

le 22 et le 29 avril, il eut deux vomissements, mais ne s'alita pas. Il retourna le 1^{er} mai à l'école, d'où il fut renvoyé le 5 mai suivant à cause de son mauvais aspect et de sa pâleur. Le même jour, il eut une épistaxis et se plaignit de douleurs dans la nuque, les dents et l'épigastre. Le 6 mai, il présente un abattement profond et progressif. Quand ses parents l'amènent à l'hôpital, il est dans le coma.

Examen à l'entrée : La peau et les muqueuses sont cadavériques; les paupières et les mains œdématisées, le reste de la peau infiltré, jaunâtre, sans ictère. Coma sans raideur de la nuque, sans convulsions. Les pupilles réagissent à la lumière et sont en mydriase. Le foie et la rate, modérément augmentés de volume sont durs, sensibles à la pression. Les os de la cuisse et le sternum sont anormalement douloureux à la palpation.

Les poumons sont normaux, le cœur bien frappé, rythme de galop. Battement marqué des vaisseaux du cou.

Dans les urines : pas de cylindres, pas d'albumose, traces d'albumine.

Examen du fond d'œil : Faible calibre des vaisseaux, en particulier des artères qui sont minces, filiformes. Thrombose de l'artère centrale de la rétine et nombreuses hémorragies disséminées.

La température oscilla entre 39° et 40° les deux premiers jours, pour tomber le troisième jour à 38° et le quatrième, jour de la mort à 36°7. L'évolution fut très rapide pendant les quatre derniers jours. L'enfant, qui n'avait pas sa connaissance à son entrée à l'hôpital, la recouvra le second jour et la conserva jusqu'à sa mort, le 9 mai 1900. Les bruits du cœur s'étaient assourdis d'heure en heure pour aboutir à la défaillance cardiaque.

Examen du sang le 8 mai 1900 : Hydrémie énorme visible macroscopiquement. Hématies 256.000 par mmc. Hg. 10 %. La valeur globulaire est presque égale à 2.

On trouve un grand nombre d'hématies nucléées, par mmc. : Mégalo blastes : 150. Normoblastes 75. Morphologiquement on voit toute la série des images connues des formes anormales des cellules rouges. Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie. La taille des noyaux des normoblastes varie de 3,8 μ à 10,4 μ , ces noyaux sont riches en chromatine, certains sont en mitose.

Le nombre des globules blancs n'est pas sensiblement augmenté : 10.600, mais il y a une augmentation énorme des myélocytes 14 %. (Neutrophiles 12 %, éosinophiles 2 %). Polynucléaires 44 %. Mononucléaires 2 %. Lymphocytes 40 %. Pas de mastzellen.

Autopsie : Augmentation de volume de la rate. Dégénérescence amyloïde du foie. Dilatation du cœur. Pas d'adénopathies. Les reins sont pâles. La moelle fémorale très rouge. Microscopiquement. Dans le foie et la rate, petits abcès remplis de leucocytes. Pas de microbes.

Ponction de la rate faite post-mortem : Globules rouges 67,4 %. Normoblastes 0,6 %. Mégaloblastes 0,2 %. Myélocytes neutrophiles 3,7 %. Myélocytes éosinophiles 0,2. Lymphocytes à gros noyaux 9,3. Lymphocytes à petits noyaux 10,8. Les autres leucocytes : polynucléaires et mononucléaires, 7,8 %.

Myélogramme (fait dix heures après la mort).

Moelle fémorale. Pour cent : Globules rouges 18,5. Normoblastes 9,2. Mégaloblastes 2,6. Polynucléaires neutrophiles 2,8. Myélocytes neutrophiles 5,6. Cellules d'irritation et formes douteuses 51,3. Lymphocytes (grands et petits) 10. Nombre total des cellules comptées 609.

Moelle sternale : Globules rouges 16,6. Normoblastes 11,7. Mégaloblastes 4,5. Polynucléaires neutrophiles 5,6. Myélocytes neutrophiles 5,9. Myélocytes éosinophiles 0,5. Cellules d'irritation et formes douteuses 45,4. Lymphocytes 10. Total des cellules comptées 603.

Moelle vertébrale : Globules rouges 11,9. Normoblastes 4,6. Mégaloblastes 2,5. Polynucléaires neutrophiles 7,4. Myélocytes neutrophiles 11,5. Myélocytes éosinophiles 0,2. Cellules d'irritation et formes douteuses 52,2. Lymphocytes 10. Total des cellules comptées 538.

OBSERVATION IV

Von LUCE (1902).

En février 1902, la malade, une femme de 40 ans, dont l'état général est très mauvais (misère physiologique) entre à l'hôpital pour une angine. Sur l'amygdale droite, enduit jaune verdâtre non diphtérique. Petits ganglions au niveau de la nuque. Temp. à 39°8. Pouls 120, bien frappé. Dans les jours suivants, guérison de l'angine et disparition de la fièvre.

Le 20 février : vomissements muqueux. Le 27 février : apparition de ganglions cervicaux. Le 23 mars : nouveau vomissement, douleurs gastriques, pâleur. Le 11 avril : nombreuses pétéchies sur le tronc et la partie supérieure des cuisses. Le 16 mai : Persistance des pétéchies, gengivorragies, fièvre rémittente, faiblesse générale. Au cœur souffle systolique à la pointe et à la base. Léger œdème des membres inférieurs. Douleur à la percussion du sternum. Le 16 juin : les pétéchies augmentent, hémorragies rétinienne bilatérales. Le 1^{er} juillet : gengivite ulcéreuse avec odeur fétide de la bouche, ganglions sous angulo-maxillaires. La rate est sensible à la palpation et dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. Le 16 juillet : aggravation de l'état général. Somnolence, épistaxis. Nouvelles hémorragies cutanées et rétinienne. Stomatite ulcéreuse grave. Ganglion angulo-maxillaire droit gros

comme un œuf de poule. La rate dépasse l'arc costal d'un travers de main. Le 18 juillet : Coma, exitus.

Examen de sang du 26 mars : Gl. R. 2.428.000, hg. 35 %. Anisocytose, poikilocytose, hypochromie. Leucocytes, 37.600. — Examen de sang du 23 avril : Gl. R. 1.652.000, hg. 35 %, anisocytose intense, poikilocytose. Gl. bl. 81.600. — Examen du 16 mai : Gl. R. 1.540.000, hg. 35 %, anisocytose très forte, poikilocytose, hypochromie forte, polychromatophilie, présence d'hématies nucléées, rares mégalo blastes. Gl. bl. 68.400 dont, pour cent : Polynucléaires neutrophiles 53. Éosinophiles 0,5. Lymphocytes 38,2. Mononucléaires et formes de transition 8,2. — Examen du 16 juin : Gl. R. 1.236.000, hg. 30 %. Hématies nucléées 1 % des hématies normales. Normoblastes et mégalo blastes. Gl. bl. 52.600 dont, pour cent : polynucléaires neutrophiles 46, éosinophiles 0,3, lymphocytes, mononucléaires et formes de transition 53,3. — Examen du 1^{er} juillet : Gl. R. 1.152.000, hg. 30 %. Hématies nucléées moins abondantes. Gl. bl. 59.600. Neutrophiles 48,6, éosinophiles 0,4, lymphocytes 2,7, mononucléaires et formes de transition 48,3. — Examen du 16 juillet : Très rares hématies nucléées.

Examen de la moelle osseuse post-mortem :

Rapport entre les globules blancs et les globules rouges : 3/1. Poikilocytose, polychromatophilie. Très rares microcytes. Beaucoup de mégalo cytes de 10, 12, 16 μ .

Parmi les globules blancs, majorité d'agranuleux. Sur 400 leucocytes.

Mononucléaires agranuleux 86 %. Polynucléaires neutrophiles 12,3 %. Polynucléaires éosinophiles et neutrophiles 1,7 %. Formes de transition avec noyau ovale ou rond. Rares myéloplaxes.

Autopsie. Dégénérescence graisseuse du cœur. Augmentation de volume du foie et de la rate. Foyers hémorragiques multiples dans l'écorce et le cerveau. Transformation de la moelle graisseuse des os longs en moelle rouge. Hémorragies des séreuses et de la rétine. Pas de sidérose du foie.

OBSERVATION V.

GRAUPE (Thèse Breslau, 1904).

Mme S..., 35 ans, entre à l'hôpital le 21 mars 1903 pour une forte hémorragie utérine. On pense à un avortement. Le curetage est fait le 23 mars. L'hémorragie s'arrête. Mais la malade est pâle. Cette pâleur augmente dans les jours suivants et des hémorragies apparaissent au niveau des tympans et des gencives, ainsi que des épistaxis répétées. L'examen du sang montre une importante augmentation du nombre des globules blancs qui diminue par la suite.

Le 23 avril : vomissement attribué au traitement arsenical, celui-ci est interrompu.

Le 28 avril : l'asthénie est profonde, les vomissements fréquents. T. 36°9, pouls 120. La peau présente une teinte jaunâtre sans ictère. Les muqueuses sont décolorées. Quelques ganglions inguinaux. La rate n'est pas palpable, mais la matité splénique est un peu augmentée. Le foie est normal.

Le 30 avril : œdème généralisé. Torpeur. Exitus le 1^{er} mai.

Examen du sang du 28 avril :

Hématies 4.600.000. Globules blancs 25.000.

Les globules rouges nucléés sont en quantité importante : environ 1/50 des hématies normales. Ce sont pour la plupart des mégalo-blastes avec parfois deux noyaux, ou en caryokinèse.

Poïkilocytose et microcytose des globules rouges. Les leucocytes sont presque tous des mononucléaires. Pour 50 mononucléaires, on trouve un polynucléaire. Les mononucléaires basophiles, de même que les éosinophiles sont très rares. Pas de mastzellen.

OBSERVATION VI.

MATTIROLO (Turin 1905).

Enfant de 9 ans, en bonne santé jusqu'aux premiers jours de février 1905. A cette époque il présenta de l'asthénie et des gengivorragies. Traité pendant un certain temps sans résultat, il fut envoyé à l'hôpital.

A son entrée : l'état est grave. On constate une pâleur cireuse de la peau parsemée de taches hémorragiques, quelques ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux, petits, durs, non douloureux. Les amygdales sont tuméfiées avec des points gangréneux. Cœur, poumons, rate, foie sont normaux. La pression de la diaphyse des os est douloureuse.

Examen du sang : Hématies 900.000. Globules blancs : 76.000. Hg. 20. Poïkilocytose, anisocytose. Présence d'hématies nucléées : nombreux normoblastes et très nombreux mégalo-blastes. Lymphocytes 51 %. Nombreux myélocytes neutrophiles et formes de transition abondante. Les polynucléaires sont pour la plupart neutrophiles. Assez rares les formes éosinophiles.

Le malade mourut deux jours après son entrée.

Autopsie : Nombreuses hémorragies cutanées et séreuses. Dégénérescence graisseuse du cœur. Hyperplasie générale du système lymphatique (ganglions, plaques de Peyer). Volume de la rate légèrement augmenté. Volume du foie normal. Moelle osseuse diaphysaire rouge sombre. Dégénération mégalo-blastique. Lymphocytes grands et petits en assez

grande quantité. Myélocytes neutrophiles inférieurs en nombre aux lymphocytes. Les préparations histologiques de la rate et des ganglions lymphatiques montrent le tissu réticulaire de ces organes gorgé de lymphocytes et une quantité de petites hémorragies capillaires dans le parenchyme.

OBSERVATION VII.

BUSHNELL et HALL (1905).

F. H..., 25 ans. Entre à l'hôpital le 28 avril 1905.

Dans les antécédents, on note un ictère à la naissance, ensuite plusieurs crises douloureuses abdominales, avec légère distension de l'abdomen, décoloration des selles qui étaient alors gris pâle, et urines foncées. Fréquentes épistaxis.

À l'entrée, on constate un certain degré d'infantilisme avec système pileux peu développé. La peau a une coloration citron pâle, mais les conjonctives sont normales. L'abdomen est distendu. La rate et le foie sont très augmentés de volume, la palpation n'en est pas douloureuse. Cœur : matité agrandie. La pointe bat dans le 6^e espace. Souffle systolique de la pointe remplaçant le 1^{er} bruit. Pouls à 96 régulier. Ganglions inguinaux légèrement tuméfiés. Urines normales. Examen de sang le 6 mai 1905. Hématies 1.120.000. Globules blancs 11.000. Hg. 15 %.

Formule leucocytaire : Pour cent : Polynucléaires 60,8. Myélocytes 8,6. Polynucléaires éosinophiles 1,2. Cellule intermédiaire 4,6. Lymphocytes 23,1. Grand lymphocyte 0,5. Cellule basophile 0,5.

Les cellules intermédiaires présentent un noyau dentelé et un cytoplasme granuleux, ou un noyau rond et faiblement coloré avec une mince bordure de cytoplasme acidophile. Leurs caractères permet de les différencier des grands lymphocytes et des polynucléaires. Il y a sept normoblastes et un mégalo-blaste sur 578 leucocytes. Polychromasie et poikilocytose. Quelques érythrocytes contiennent des granulations basophiles. Examen de sang du 3 juin : Hématies 1.280.000. Globules blancs 2.400. Hg. 25 %. Polynucléaires 64,8. Polynucléaires éosinophiles 3,1. Myélocytes 1,8. Cellules intermédiaires 1,8. Lymphocytes 28,3. Cellules basophiles 0,6. Un normoblaste et un mégalo-blaste polychromatique.

10 juin : Hématies 1.736.000. Globules blancs 3.800. Hg. 20 %. Normoblastes, petits myélocytes. Mégalo-blastes polychromatiques.

26 juin : Hématies 1.840.000. Globules blancs 2.200. Hg. 22 %, petit nombre de myélocytes.

Pendant tout le cours de la maladie, la température se maintient

entre 37° et 37°5. Le volume du foie et de la rate reste le même. Pas d'hémorragie. Exitus soudain le 6 août 1905.

Autopsie. La cavité abdominale ne renferme pas de liquide. Le foie est uniformément augmenté de volume, de même que la rate. Pas d'infarctus spléniques. Les ganglions lymphatiques sont rouges, mais non tuméfiés. La moelle osseuse est riche en capillaires et en éléments cellulaires. Elle ne contient pas de vésicules graisseuses.

On note de nombreuses cellules mononucléées, des myélocytes neutrophiles de petite taille. Beaucoup de cellules géantes avec noyau rond, peu coloré contenant des vacuoles. Peu d'éosinophiles, beaucoup de polynucléaires, de lymphocytes et d'érythrocytes, il y a une grande quantité de normoblastes. Les mitoses ne sont pas fréquentes. La rate contient de nombreux globules rouges, des lymphocytes, érythrocytes et normoblastes ainsi que des cellules mononucléaires basophiles. Quelques myélocytes et polynucléaires.

OBSERVATION VIII.

FERRATA et NEGREIROS-RINALDI (1915).

Homme de 35 ans, malade depuis environ trois mois. Le début de la maladie avait été insidieux. Progressivement étaient apparues de l'oppression, une sensation d'épuisement, de la pâleur, une fièvre peu élevée et quelques épistaxis. Le médecin traitant constata une légère augmentation du volume de la rate et donna du fer et de l'arsenic à hautes doses, mais sans résultat. Malgré le repos, les soins, l'état général s'aggrava. Les troubles intestinaux, de l'inappétence apparurent. Jamais de vomissements.

A l'entrée à la clinique, l'examen objectif, excepté les symptômes généraux d'anémie grave, est négatif pour les organes endothoraciques et l'appareil digestif. La rate déborde de deux travers de doigt l'arc costal. Légère douleur à la pression du sternum. Pas d'œufs de parasites dans les fèces. B. W. négatif.

Examen de sang le jour de l'entrée : Hématies : 1.250.000. Hg. 32. Leucocytes 11.000. Anisocytose avec macrocytose, mégaloblastose ortho et poly chromatique. Quelques mégalo blastes basophiles et rares formes de mégalo blastes en mitose tant poly qu'orthochromatique; normoblastes basophiles, polychromatiques, érythrocytes et mégalo cytes en petit nombre avec granulations basophiles et quelques rares corps de Cabot.

Le nombre des plaquettes est diminué. La formule leucocytaire apparaît notablement modifiée : Myélocytes neutrophiles 12 %. Rares myélocytes éosinophiles. Myéloblastes proneutrophiles 4 %. Hémocytoblastes

4 %. Quelques cellules de Rieder. La roentgenthérapie fut essayée, mais aucun traitement ne put arrêter l'évolution de la maladie.

Examen histologique. Moelle osseuse notablement hyperplasiée. La majeure partie des éléments cellulaires est constituée de grandes cellules à type lymphoïde avec noyau hémocytoblastique, de myéloblastes et de myélocytes et de nombreux amas de néoproduction mégalo-blastique et normoblastique.

Rate. La pulpe splénique présente des modifications analogues. Les éléments cellulaires du tissu fondamental sont en majeure partie de la série granulocytogène : myélocytes, myéloblastes, hémocytoblastes. A proximité des vaisseaux, on note en de nombreux points, une infiltration myéloblastique et myélocytique de la paroi; des amas de mégalo-blastes et de normoblastes sont cependant présents, bien que moins nombreux. Foie. Nombreux myélocytes et érythroblastes spécialement à type normoblastique. Dans les connexions interlobulaires et dans le voisinage des vaisseaux, prolifération myélocytaire et hémocytoblastique.

OBSERVATION IX.

NOBÉCOURT, GÉRAUD et CH. RICHET FILS (1918).

H..., du ...^e d'Infanterie anglaise, âgé de 19 ans, entre à l'ambulance 12/14 dans la nuit du 29 au 30 mars 1918. Ce soldat qui ne présente rien de remarquable dans ses antécédents, a eu, au début de février une angine et « la fièvre des tranchées ». Vers le milieu de Mars, il a éprouvé de la céphalée et de la courbature. Toutefois il a pu faire de longues marches pendant l'offensive allemande du 21 mars.

Il a l'aspect d'un « grand anémique » : face pâle, conjonctives décolorées, visage bouffi. La langue est sèche l'amygdale droite un peu grosse, mais à peine rouge. Pas de ganglions. La rate facilement perceptible est augmentée de volume mais ne déborde pas le rebord costal. Il y a une ébauche de bruit de galop et quelques râles sibilants dans les bronches. Le foie, le système nerveux paraissent normaux. T° 39°5. Urines normales. Les jours suivants, la pâleur s'accroît. Puis apparaissent des épistaxis et des taches purpuriques sur les avants bras, les poignets, les mains, puis sur tout le corps. Les muscles, les os, les articulations deviennent douloureux spontanément et à la pression, l'état général décline. La fièvre persiste entre 38°2 et 40°. Etat subcomateux. Exitus le 3 avril. Examen de sang :

2 avril. Hématies 1.100.000. Globules blancs 7.600. Polynucléaires neutrophiles 1. Basophile 0. Eosinophile 0. Myélocyte neutrophile 1,5. Formes de transition entre myélocytes et polynucléaires 0,5. Lymphocytes 8. Moyens mononucléaires 69,5. Grands mononucléaires 0,5. Cel-

lules à protoplasme orthobasophile 13. Formes de transition entre cellules orthobasophiles et mononucléaires 5. Cellule indéterminée 1. Hématies nucléées (pour 100 leucocytes) : Normoblastes 0,5. Mégaloblastes 1,5. Anisocytose marquée. Poïkilocytose et polychromatophilie légères. Pas d'hématies granuleuses. Résistance globulaire (méthode WIDAL-ABRAM) diminuée. $H_1 = 50$ $H_2 = 42$ $H_3 = 36$. Résistance des hématies au sérum humain normal diminuée. Temps de coagulation légèrement retardé : 15'. Le caillot se liquéfie partiellement, puis se coagule de nouveau. Rétraction du caillot en 40'. Le 3 avril : Hématies 740.000. Leucocytes 6.000.

Autopsie : Tous les organes sont exsangues. Quelques taches purpuriques sous l'endocarde et le péricarde. Poumons, tube digestif, cerveau paraissent normaux. Le foie est pâle et mou, s'effondrant sous le doigt. Rate, deux fois plus grosse que normalement. A la coupe, aspect de bouillie rouge pâle. Reins très blancs. Rein gauche : pas de limite nette entre substances corticale et médullaire. Rein droit : limite nette avec zone de congestion intense, peut-être hémorragique. Petites hémorragies au sommet des pyramides. Les ganglions mésentériques sont notablement hypertrophiés, les autres sont d'aspect normal. La moelle costale est jaunâtre. La pression fait sourdre quelques gouttes de sérosité roussâtre et huileuse. Examen histologique : Foie, l'ordination lobulaire a presque disparu. Infiltration des espaces de Kiernan et des travées interlobulaires par des cellules rondes, pour la plupart moyens mononucléaires. Nombreux lymphocytes et rares cellules à protoplasme orthobasophile. Ni polynucléaires, ni hématies. Les cellules hépatiques sont altérées. Reins : Dans les espaces interglomérulaires et intertubulaires il existe de véritables manchons lymphomateux. Rate : Dans les corpuscules de Malpighi et les sinus, prédominances de mononucléaires. Nombreux lymphocytes et macrophages. Hématies peu nombreuses. Il n'y a que quelques hématies nucléées, ce sont exclusivement des mégalo-blastes. Ni myélocytes, ni polynucléaires. Ganglions : Sur les coupes et les frottis on ne trouve que des moyens mononucléaires, des lymphocytes et des macrophages. Moelle osseuse costale : Nombreux globules graisseux, moyens mononucléaires prédominants, rares hématies. Pas d'éléments de la série myélogène. Pas d'hématies nucléées. Capsules surrénales atrophiées. Recherches bactériologiques : Pendant la vie, les hémocultures et l'inoculation du sang au cobaye n'ont donné aucun résultat. A l'autopsie on a trouvé sur les coupes et les frottis des différents organes des streptocoques à courtes chaînettes formant de véritables embolies vasculaires ou disséminées dans l'épaisseur des tissus.

OBSERVATION X.

J. LLAMBIAS (Buenos-Aires, 1920).

M. L..., 24 ans, Argentine, entra à l'hôpital Muûiz le 5 février 1920, et mourut le 20 du même mois. Amygdalite phlegmoneuse avec adéno-pathie cervicale correspondante. T° entre 37° et 40°5 à type intermittent. Hémorragies gingivales et métrorragies. Hémocultures négatives. Traitement par injections de sérum artificiel. Examen de sang : Hématies 1.520.000. Leucocytes 15.160. Hémoglobine 30 %. Val. glob. 0,98. Anisocytose et poikilocytose. Formule leucocytaire, pour cent. Lymphoïdocytes 15,9. Grands lymphocytes 7. Moyens lymphocytes 5,4. Petits lymphocytes 15. Grands mononucléaires 7. Lympholeucocytes 7. Cellules de Rieder 32,8. Myélocytes neutrophiles 4,4. Méiamyélocytes 2,9. Polynucléaires neutrophiles 2,6. Quelques hématies nucléées et des mégalo-blastes.

Autopsie = congestion pulmonaire. Dégénérescence grasseuse du cœur, du foie et des reins. Légère splénomégalie. Moelle grasseuse dans les os longs. Moelle osseuse puriforme dans le sternum.

OBSERVATION XI.

DI GUGLIELMO (1923).

1^{er} cas : Jeune fille morte en quelques jours d'une forme d'anémie suraiguë et qui présentait le cadre hématologique suivant :

- 1) Anisocytose et poikilocytose des globules rouges.
- 2) Présence de mégalo-blastes et de mégalo-cytes hyperchromes.
- 3) Présence de rares érythroblastos et d'érythrocytes polychromatiques avec granulations basophiles et corps de Jolly.
- 4) Valeur globulaire supérieure à l'unité.
- 5) Anisocytose des polynucléaires neutrophiles.
- 6) Présence de cellules migrantes primitives avec les formes de passage aux mégalo-blastes basophiles.

Formule sanguine : Polynucléaires neutrophiles 22 %. Lymphocytes 24. Monocytes 8. Promégalo-blastes 2. Mégalo-blastes basophiles 2,5. Mégalo-blastes polychromatiques 5,8. Mégalo-blastes orthochromatiques 15,8. Erythroblastos (hyperchromatiques et à noyau pycnotique) 19.

OBSERVATION XII.

DI GUGLIELMO.

2^e cas : Processus aigu fébrile suivi de mort en un peu plus d'un mois, chez un homme robuste de 50 ans indemne de toute maladie antérieure.

Fièvre élevée à type rémittent, puis continue. Hépatomégalie et splénomégalie très marquée, mais avec de notables oscillations. Anémie profonde. Glossite très grave. Hémoculture négative. Examens de sang : Hématies 1.500.000 à 1.160.000. Globules blancs de 4.000 à 3.200. Valeur globulaire supérieure à l'unité (1,2 à 1,3). Prédominance de cellules lymphoïdes considérées comme érythroblastes basophiles. Les érythroblastes acidophiles présents dans le sang du malade avant son entrée à la clinique disparaissent dans la suite complètement. Présence de nombreuses cellules endothéliales, quelques-unes sont des macrophages, certaines sont en caryokinèse, identiques à celles qu'on observe dans l'endocardite lente et dans d'autres processus morbides. Forte diminution du nombre des plaquettes. Quelques myélocytes et métamyélocytes neutrophiles.

Histologie. Moelle osseuse. Les éléments qui prédominent sont les érythroblastes basophiles et les proérythroblastes, les uns à type normoblastique, les autres à type megaloblastique. Fréquemment, les érythroblastes sont réunis en forme de nids qui rappellent la disposition des nids érythroblastiques du foie embryonnaire. Les érythroblastos orthochromatiques manquent presque complètement. Présence de cellule primitive migrante histioïde avec formes de passage aux proérythroblastes; présence de cellules réticulo-endothéliales macrophages. Les nids érythroblastiques ont été rencontrés aussi dans la rate et le foie. Dans ces organes, nombreuses cellules réticulo-endothéliales.

OBSERVATION XII.

DI GUGLIELMO (1926).

Nouveau-né mort trois jours après la naissance avec signes d'ictère très intense. Examen de sang : érythroblastes 90 à 95 % (érythroblastes basophiles 22 à 23 %; érythroblastes polychromatiques 25 à 26 %; érythroblastes orthochromatiques 43 à 44 %. Proérythroblastes 2 à 3 %). Neutrophiles (myélocytes et polynucléaires) 2 %. Eosinophiles (myélocytes et polynucléaires) 1,5. Monocytes 2. Quelques myéloblastes, mégakaryoblastes et histiocytes.

Autopsie : nombreuses hémorragies sous-pleurales et sous-épicaardiques. Dans la cavité abdominale, 10 cc. de liquide rougeâtre; la rate pèse 60 grs, le foie, augmenté de volume pèse 200 grs.

OBSERVATION XIII.

OMODEI-ZORINI (1927).

« Erythrémie aiguë mégaloblastique avec phénomènes de purpura hémorragique ».

Femme de 49 ans, entre le 3 février 1927. Anamnèse négative. Depuis environ un mois, présente une forme grave de purpura hémorragique, d'abord apyrétique, puis fébrile. A l'entrée, état anémique grave. Très nombreuses taches hémorragiques disséminées sur tout le corps. Papillite linguale. Hépatomégalie et splénomégalie modérées. Fièvre légère. Achylie gastrique. Epreuve du lacet positive. Le nombre des globules rouges, au cours des divers examens, oscilla entre 1.500.000 et 750.000; la valeur globulaire, entre 1,1 et 1,5; les cellules nucléées entre 2.400 et 21.000. Résultats de la dernière formule sanguine : pour cent : Hémohistioblastes 0,5. Hémocyto blasts 19,5. Mégalo blasts (la plupart basophiles) 65. Polynucléaires 6,5. Lymphocytes 6. Formes immatures de la série blanche 3. Absence presque complète de plaquettes. Malgré la radiothérapie et les transfusions, la malade meurt le 11 mars 1927. Pas d'autopsie. Une biopsie médullaire montra une moelle pauvre en cellules, avec des amas d'hémocyto blasts et de mégaloblastes.

OBSERVATION XIV.

DONATI (1929).

A. S..., 33 ans, enceinte de 7 mois, entre le 2 janvier 1929. A déjà eu plusieurs grossesses normales et un avortement au 2^e mois. Vers le 5^e mois de sa grossesse actuelle, la malade a commencé à éprouver une sensation de fatigue générale, anorexie et une pâleur plus marquée de jour en jour. Pas de fièvre. Examen : Pannicule adipeux assez bien conservé, couleur de la peau jaune pâle, cireuse. Sensation de prostration profonde, anorexie, vomissements faciles. Température normale. Muqueuses très pâles, gencives saignant facilement. On palpe un petit ganglion épitrochléen à droite et un ganglion axillaire à gauche. Au cœur : souffle anémique. Foie et rate normaux. Œdèmes des membres inférieurs. Traces d'albumine dans les urines. Réaction de Wassermann négative. Traitement : petites transfusions de sang, foie, fer, calcium. Le 17 janvier. Une transfusion de 100 cc. de sang provoque l'avortement. Perte de sang minime. Fœtus en état d'asphyxie, spina bifida. Dans les jours suivants, l'état de la malade se maintient assez bon, sans fièvre. Au cours du mois suivant, les œdèmes des membres inférieurs augmentent, la respiration devient pénible, la malade s'affaiblit progressivement et les transfusions de sang répétées ne peuvent empêcher l'issue fatale.

2 janvier 1929. Examen de sang. Gl. R. 882.000. Hg. 24 %. Val. glob. 1,5. Gl. Bl. 26.000. Pour cent : Hémocyto blasts 3. Eosinophiles 2. Basophiles 0,5. Myéloblastes 13,5. Myélocytes 2. Métamyélocytes 6. Formes à bâtonnets 4. Formes segmentées 38,5. Monocytes 3. Lympho-

blastes 2. Lymphocytes 25,5. Plaquettes 80.000, plusieurs sont géantes. Temps de saignement 12'. Temps de coagulation 3'. Epreuve du lacet négative. Rétractilité du caillot faible. 7 janvier 1929. Gl. R. 860.000. Hg. 21 %. Val. gl. 1,3. Gl. bl. 28.000. Hémocytoblastes 5,5. Eosinophiles 0,5. Myéloblastes 24. Myélocytes 3. Métamyélocytes 3,5. Formes à bâtonnets 5,5. Formes segmentées 27. Monocytes 6,5. Lymphoblastes 3,5. Lymphocytes 21. Plaquettes très rares. 26 janvier 1929. Gl. R. 680.000. Hg. 20 %. Val. gl. 1,6. Gl. bl. 13.400. Dont pour cent : Hémocytoblastes 0,5. Eosinophiles 0,5. Myéloblastes 7,5. Myélocytes 2,5. Métamyélocytes 9,5. Formes à bâtonnets 5,5. Formes segmentées 46,5. Monocytes 1,5. Lymphocytes 26. 21 février 1929. Gl. R. 784.000. Hg. 12 %. Val. gl. 0,9. Gl. bl. 6.200. Eosinophiles 1,2. Métamyélocytes 1,2. Formes à bâtonnets 36. Formes segmentées 69,3. Monocytes 1,2. Lymphocytes 23,5.

OBSERVATION XV.

PARADISO (1930).

« Contribution à l'étude de l'érythroblastose leucémique ».

Enfant de 20 mois. Aspect clinique d'anémie hépatosplénomégaly, plus ou moins fébrile. Examen du sang, dans les derniers jours. Gl. R. 1.220.000. Hg. 28. Val. gl. 1,13. Gl. Bl. 17.100. *Hématies nucléées* 262.400 *par mmc*. Dont pour cent : Proérythroblastes 6,4. Erythroblastes basophiles 32,8. Polychromatiques 22,8. Orthochromatiques 38. Une ponction tibiale montre une moelle en forte hyperplasie rouge.

OBSERVATION XVI.

PREBIL (1931).

« Contribution à l'étude de la myélose érythémique ».

Enfant de 8 mois. Syndrome anémique avec fièvre irrégulière qui durerait depuis 4 mois avec hépato et splénomégaly. Examen du sang : Gl. R. 2.210.000. Hg 20 %. Val. gl. 0,50. Eléments nucléées 128.000 dont environ 100.000 érythroblastes avec prévalence des polychromatophiles 65,1 %, présence de proérythroblastes et rares éléments immatures de la série blanche. La ponction de rate montre une érythropoïèse très active. Le cas n'a pu être suivi.

OBSERVATION XVII.

FORTI (1931).

« Sur un cas de myélose érythémique normoérythroblastique avec purpura ».

G. B..., 17 ans, entré le 6 novembre 1930, mort le 10 décembre 1930. Anamnèse négative. Depuis environ un mois, purpura hémorragique avec peu de fièvre. Anémie grave avec : Gl. R. 1.300.000. Hg. 21 %. Val. gl. 0,80. Gl. Bl. 18.000. Présence d'un grand nombre d'érythroblastes et de quelques hémocytoblastes.

OBSERVATION XVIII.

LATTES (1932).

Anna G..., 7 mois née à terme, élevée au sein. Pas de maladie antérieure, à part quelques légers troubles gastro-intestinaux. Les parents et trois frères et sœurs sont en bonne santé. Depuis deux mois, l'enfant est pâle, agitée, manque d'appétit. A plusieurs reprises elle a présenté, pendant trois ou quatre jours consécutifs, une légère poussée fébrile à 37°5. Puis la pâleur s'est accentuée et l'enfant qui, cependant continuait à s'alimenter a maigri en même temps que l'abdomen augmentait progressivement de volume. Depuis la dernière semaine, la température monte chaque soir à 38°. Il n'y a pas eu d'hémorragies. Examen à l'entrée : Aspect souffreteux. Peau uniformément pâle, jaunâtre. Muqueuses décolorées. Pas d'œdème. Micropolyadénopathie. Poids 5 kg. T° rectale 37°9. Pouls 108. Resp. 32. Langue saburrale, pas de stomatite. Rien au pharynx. Abdomen augmenté de volume, surtout dans sa partie supérieure et à gauche. Le foie déborde de trois doigts l'arc costal. La rate est dure, à bords nets. Son pôle inférieur dépasse de 1 cm. la ligne ombilicale. Poumons normaux. Bruits du cœur faibles et fréquents. Pouls petit, rapide, rythmé. Réflexes normaux, urines normales. Réaction de Wassermann négative chez l'enfant et les parents. Cuti-réaction négative tant à la tuberculine humaine que bovine.

Exitus cinq jours après l'entrée. Examen de sang : Hématies 1.800.000, hg. 25. Val. glob. 0,62, cellules nucléées, comprenant les globules blancs et les éléments immatures de la série rouge : 264.000. Dont pour cent : Proérythroblastes 1,76, érythroblastes basophiles, grands et petits 54,70, érythroblastes polychromatiques 32,94, érythroblastes orthochromatiques 8,27, hémocytoblastes 0,58. Myélocytes et métamyélocytes 0,07. Polynucléaires neutrophiles 1,68. Anisocytose modérée. Poikilocytose intense. De nombreuses hématies se colorent irrégulièrement montrant une rare affinité pour les colorants oxyphiles. Hypochromie. Corps de Jolly. Anneaux de Cabot. Certains érythroblastes ont un noyau en pycnose, d'autres en forme de roue de char, dans d'autres la chromatine est disposée en filaments. Les érythroblastes basophiles sont de taille variable, certains sont des mégaloblastes, d'autres sont à peine plus grands qu'un normocyte.

Globules blancs : leur nombre est légèrement diminué : 4.500 par mmc, ce sont tous des neutrophiles. Pas d'éosinophiles. Rares myélocytes et métamyélocytes. Le nombre des plaquettes est fortement diminué. On note en outre de nombreuses cellules très altérées qui ne peuvent être individualisées à cause de la pauvreté et de l'imprécision de leurs caractères protoplasmiques et nucléaires.

Examen histologique de la moelle osseuse tibiale prélevée par biopsie. : Les éléments immatures de la série rouge sont très nombreux en regard de ceux de la série leucocytaire. Proérythroblastes, érythroblastes basophiles et polychromatiques sont réunis en foyers, mais surtout les érythroblastes basophiles dont certains ont un noyau en Caryorexis ou en lyse. Fréquentes caryokinèses. Les éléments de la série blanche, myéloblastes, promyélocytes et myélocytes sont beaucoup plus rares que les précédents. Rares mégacaryocytes. Quelques éléments histioïdes. Nombreux hémocytoblastes.

OBSERVATION XIX.

G. LAZZARO (1933).

D. F. A., 23 ans. Le 8 août 1931, à la suite de l'extraction d'une dent, grave hémorragie qui se prolonge pendant une dizaine de jours. Le malade a d'ailleurs eu, plusieurs fois, spontanément, des épistaxis abondantes. Le 24 janvier 1932 : Légère angine fébrile qui guérit en deux jours, mais la fièvre persiste avec poussées à 38° ou 38°5. Plusieurs épistaxis. Céphalée. Le malade entre à l'hôpital le 14 février 1932.

A l'examen : peau et muqueuses très pâles. Visage légèrement tuméfié. Tuméfaction de la paupière supérieure droite apparue quelques jours auparavant. Légère exophtalmie.

Amygdales, pharynx et gencives rouges. Quelques petits ganglions axillaires et inguinaux. Cœur : matité un peu augmentée. A la pointe, souffle systolique doux qui accompagne le 1^{er} bruit. Rythme normal. Dans la région mésocardiaque, frottements péricardiques. Pouls rythmé, 100, petit. Poumons normaux. Abdomen légèrement météorisé, indolent. Foie : déborde de deux travers de doigt l'arc costal. Rate : pôle supérieur au 7^e espace, bord inférieur à un doigt de l'arc costal. 18 février 1932 : Etat grave, respiration superficielle accélérée. Examen des poumons négatifs. La matité cardiaque est augmentée. Le bord droit déborde de 3 cm. le bord droit du sternum. Choc de la pointe dans le 5^e espace. Frottements péricardiques. Nombreuses pétéchies sur la peau du tronc. Foie : déborde de trois travers de doigt l'arc costal. Rate : bord inférieur à deux travers de doigt de l'arc costal. Urines : traces d'albumine, quelques cylindres hyalins et hyalino-granuleux, rares hé-

maties. La tuméfaction de la paupière a disparu depuis deux jours. 21 février : Le malade qui est très pâle a eu plusieurs épistaxis. Nombreuses pétéchies sur la peau du tronc. 23 février : Exitus. Pendant le séjour à l'hôpital, la fièvre est restée continue avec des poussées à 38°5, 40°. Réaction de Wassermann négative. Quatre hémocultures sont restées stériles. Examen coprologique négatif.

Examens de sang (V. Tableau).

Les érythroblastes sont nombreux, jusqu'à 76 % des éléments nucléées du sang. Ils présentent fréquemment des figures de caryokinèse, certains ont deux noyaux. Parfois noyau en pycnose, corps de Jolly, caryorexis. Très rares myéloblastes. Les érythrocytes présentent une anisocytose et une poïkilocytose marquées; quelques-uns ont des grains basophiles, des anneaux de Cabot. Présence de macrophages (cellule monocytôïde, histiocyte). Le nombre des plaquettes est de 8000 le 18 février. Dans les jours suivants, elles ont presque complètement disparu. Autopsie : Crâne : lésions de pachyméningite et hémorragique. Léger œdème cérébral. Thorax : adhérences de la plèvre au niveau des lobes supérieurs. Nombreuses hémorragies sous-pleurales. Dans la cavité pleurale droite petit épanchement séro-fibrineux. Cœur : la péricarde adhère à l'épicarde (aspect typique de *cor villosum*). Nombreuses petites hémorragies punctiformes sous-épicardiques et sous-endocardiques. Myocarde gris-jaunâtre, dégénérescence graisseuse. Nombreux foyers de myocardite calleuse au niveau du ventricule gauche. Abdomen : Foie et rate hypertrophiés, adhérences au péritoine. Petite quantité de liquide citrin dans le petit bassin. Rate : poids 550 grs, capsule épaissie, périsplénite. A la coupe, le parenchyme est rouge bleuté; nombreux infarctus sous-capsulaires. Foie : poids 2310 grs, capsule épaissie; petites hémorragies sous-capsulaires. A la coupe, coloration jaunâtre. Reins : poids 700 gr, gros, de surface lisse présentent par endroits des plaques opaques, gris jaunâtre, entourées d'une zone hémorragique (infarctus). La limite entre la substance corticale et le médullaire est peu nette; nombreux infarctus. Intestin : nombreuses hémorragies punctiformes. Examen histologique. Reins : Lésions dégénératives étendues des tubes contournés et des anses de Henle. Pas d'altérations des glomérules. Dans la lumière des vaisseaux de moyen calibre, nombreuses cellules nucléées de la série rouge. Foie : Profondes lésions dégénératives de la cellule hépatique, allant jusqu'à la nécrose. Beaucoup de cellules sont chargées de pigments biliaires. Quelques éléments matures et immatures de la série blanche, nombreuses cellules nucléées de la série rouge. Foyers d'infiltration d'histiocytes et de macrophages. Rate : nombreux infarctus, atrophie considérable des follicules de Malpighi, dans la lumière des artères folliculaires, on voit des érythroblastes. Les éléments blancs sont rares dans les follicules. Rares foyers d'érythroblastes, quelques-uns avec noyau

	15-II-32		18-II-32		20-II-32		21-II-32		22-II-32		23-II-32	
	%	par mmc.	%	par mmc.	%	par mmc.	%	par mmc.	%	par mmc.	%	par mmc.
Globules rouges												
Globules blancs	22,000		2,100,000				1,400,000		1,220,000		1,190,000	
(comprenant toutes les cellules nucléées).			38,000		56,100		84,000		140,000		190,000	
Hémoglobine												
Valeur globulaire			29				24		23		21	
Proérythroblastes			0,69				0,85		0,95		0,95	
Erythroblastes basophiles.	3	660	5,4	2,052	6,6	3,702	0,4	336	1,3	1,820	1,4	3,360
Erythroblastes polychr.	10	2,200	14,2	5,396	22,8	12,790	9,6	8,064	12,5	17,500	16,4	39,360
Erythroblastes orthochr.	14,2	3,124	30,2	11,476	36,4	20,420	18,6	15,624	24,6	34,440	22,4	53,760
Hémocytoblastes							33,6	28,224	36,1	50,540	35,8	85,920
Myéloblastes proneutro- philes									0,1	140	0,1	240
Myélocytes éosinophiles .									0,1	140	0,2	480
Myélocytes neutrophiles.	4,8	1,056	4,2	1,596			0,1	84	0,1	140	0,1	240
Métamyélocytes	24,8	5,456	15,2	5,776	2	1,122	4,3	3,612	1,4	1,960	2,4	5,760
Poly. neutrophiles	10	2,200	4,4	1,672	6	3,366	10,4	8,736	7,6	10,640	5	12,000
Lymphocytes	5,4	1,188	5,6	2,128	3,2	1,795	8,2	6,888	5	7,000	5,8	13,920
Monocytes et cellules mo- nocytoides	18,4	4,048	8,4	3,192			2,4	2,016	1,1	1,540	0,6	1,440
Cellule réticulo-endothé- liale	9,4	2,068	12,4	4,712	2	1,122	4	3,360	2,8	3,920	2,2	5,280
					6,6	3,702	8,4	7,056	7,3	10,220	7,6	18,240

pycnotique et en caryorexis. Très rares figures de caryokinèse. Les sinus de la pulpe sont rétrécis et contiennent des érythroblastes et des éléments blancs, matures et immatures; les cellules marginales sont tuméfiées, quelques-unes tombées dans la lumière du sinus. Moelle fémorale : Très riche en éléments cellulaires, surtout en érythroblastes et cellules réticulo-endothéliales, celles-ci très augmentées de volume et en activité phagocytaire. Rareté des éléments granulocytiques et surtout des mégacaryocytes. Dans la moelle costale, mêmes éléments que dans la moelle fémorale.

OBSERVATION XX.

BRACALONI (1933).

« Sur un cas d'anémie grave à discours rapide avec note de perniciosité et avec érythrémie ».

Femme de 59 ans chez laquelle la maladie dura 70 jours. Début par anorexie, asthénie et pâleur progressive. Puis aggravation de l'état général, douleur au sternum, aux épaules et aux membres inférieurs, fièvre intermittente hépato et splénomégalie modérées. Mort. Traitement par le fer et dans les derniers jours par des préparations de foie. Examen du sang : Gl. r. 675.000. Val. gl. 1,78. Cellules nucléées 30.000 dont 14.000 globules rouges nucléés qui étaient exclusivement des érythroblastes acidophiles et polychromatophiles. Autopsie : Tuméfaction de la rate. Hypoplasie des surrenales. Sclérose hépatique et phénomènes dégénératifs des viscères, anémie grave, subictère, œdème pulmonaire. Pleurite et péritonite séro-fibrineuses, moelle osseuse de la diaphyse fémorale active. Histologiquement, dans la rate : érythroblastes presque exclusivement acidophiles, pas de mégacaryocytes, ni de cellules leucopoiétiques. Dans le foie, phénomènes dégénératifs, érythroblastes dans les capillaires. Dans la moelle osseuse, forte prédominance des formes rouges normoblastiques et quelques mégalo-blastes.

OBSERVATION XXI.

NOTO (1933).

« Myélose érythromégalo-blastique chez un enfant ».

M. F..., enfant de 8 mois. Anémie légèrement fébrile, hépato et splénomégalie, remontant à environ 4 mois. Le Wassermann était positif mais le traitement anti-syphilitique fut sans effet clinique visible. Hématologiquement : Gl. r. 1.500.000. Hg 25 %. Val. glob. 0,83. Le nombre

des cellules nucléées oscille entre 36.000 et 66.000 parmi lesquelles quelques rares éléments immatures de la série blanche et de très nombreux érythroblastes (à prédominance basophile) et quelques proérythroblastes. Peu de mégalo blasts et de promégalo blasts. Les ponctions sternales et médullaires montrent une intense érythropoïèse normo et mégalo blastique. Pas d'autopsie.

OBSERVATION XXII.

BRUGI (1933).

« Myélose érythrémique mégalo blastique ».

Jeune garçon de 11 ans, mort en 18 jours d'une forme d'anémie aiguë fébrile, avec phénomènes de purpura hémorragique et avec environ 25.000 globules rouges nucléés par mmc.

OBSERVATION XXIII.

MARIOTTI (1935).

« Ulcères gastriques multiples avec myélose aiguë érythrémique normo érythroblastique ».

M. G., 55 ans, 11 février 1930. Depuis vingt jours, malaise, faiblesse, et élévation thermique intermittente. Légères hémorragies gingivales. A l'entrée, hépatomégalie, splénomégalie marquée, tachycardie, tachypnée et anémie progressive. Malgré une thérapeutique symptomatique, il mourut avec des signes d'anémie grave, adynamie cardiaque, inconscience complète. Les examens de sang successifs donnent les résultats suivants : Gl. r. de 2.500.000 à 1.500.000, Hg. de 50 % à 35 %. Val. gl. 1. Gl. bl. 8000. Beaucoup de formes immatures normoblastiques aux divers phases de maturation (20 % et plus). Légère diminution des granulocytes. Eléments réticulo-endothéliaux 20 à 30 %. Histologiquement : Hyperplasie marquée du système réticulo-endothélial. Grand nombre d'érythroblastes réunis en nids. Les mêmes nids érythroblastiques se retrouvent dans la rate, avec hyperplasie réticulo-endothéliale. A l'autopsie : ulcères gastriques multiples.

OBSERVATION XXIV.

STORTI (1936).

« Contribution à l'étude de la myélose érythrémique. Myélose érythrémique splénomégالية avec aplasie myéloïde ».

B... Giuseppe, 58 ans, entré le 19 novembre 1933 et mort en mars 1934. Anémie intense avec Gl. r. 920.000. Hg 20 %. Les cellules nucléées ne furent jamais plus de 2.900.

OBSERVATION XXV.

MIRAGLIA DEL GIUDICE (1936).

« Myélose érythémique et myélose érythroleucémique chez un enfant ».

Enfant de 15 mois. Anémie fébrile datant de quelques mois. Hépatite et splénomégalie. Gl. R. 2.200.000. Hg. 30 %. Val. gl. 0,68. Cellules nucléées 95.000 dont 85.000 de la série rouge, des hémocytoblastes et pro-érythroblastes aux érythroblastes orthochromatiques. Le Wassermann est très positif. Ponction de la moelle tibiale : moelle très active avec nette prédominance rouge. Mort malgré une cure arsénobenzolique.

OBSERVATION XXVI.

FRUGONI (1936).

« Myélose érythémique ».

Jeune garçon de 13 ans. Anamnèse négative. Léger infantisme. Environ 6 mois avant l'entrée, l'enfant commença à dépérir, puis fit une angine nécrotique; depuis cet épisode, il était resté pâle, asthénique, mais apyrétique. Un mois avant l'entrée à l'hôpital, il fit une affection pulmonaire avec fièvre élevée. A l'entrée, pleurésie, rythme de galop et souffle, peut-être anémique. Tuméfaction modérée du foie et de la rate. Puis anémie grave progressive avec fièvre et aggravation de l'état général. Mort deux mois environ après l'entrée. Examen de sang : Gl. R. 1.100.000. Hg. 28 %. Gl. Bl. 2.000. Eléments immatures de la série rouge de l'hémocytoblaste à l'érythroblaste orthochromatique 34 % globules blancs. Histologiquement, métaplasie érythroblastique avec très forte réaction réticulo-endothéliale des ganglions lymphatiques, du foie, de la rate, des poumons, des surrénales et de l'épiploon.

OBSERVATION XXVII.

POUCHÉ (1936).

« Un cas d'érythémie chez un enfant de six mois ».

Enfant, fils d'un père sain et de mère anémique, entre à la clinique

pour une broncho-pneumonie en voie de guérison. Grave anémie, splénomégalie. Examen de sang : Gl. R. 2.300.000. Hg. 40 %. Val. glob. 0,85. Cellules nucléées 34.000 par mmc. dont Gl. Bl. 12.850. Erythroblastes 21.150 (dont pour cent cellules blanches : Basophiles 25. Polychromatiques 105. Orthochromatiques 31 et 3 en mitoses). Rien d'anormal à l'examen radiologique des os. Ponction de moelle tibiale : augmentation notable des érythroblastes surtout polychromatiques et orthochromatiques.

OBSERVATION XXVIII.

Bocchini (1937).

« Contribution à l'étude de l'érythrémie de l'enfant. Myélose érythrémique aiguë, érythroblastose de l'enfant ».

Enfant de 8 mois, mort après deux mois de maladie. Anémie et anorexie avec légère hépato et splénomégalie et broncho-pneumonie terminale. On trouva 142.000 cellules nucléées par mmc. dont 16.300 hémocytoblastes et 110.300 érythroblastes. Légère amélioration passagère à la suite d'une cure hépatothérapique. Autopsie : Foyers érythro-poïétiques dans le foie, dans la rate et les ganglions lymphatiques.

OBSERVATION XXIX.

Cas I de M. P. Chevallier (1938).

Mme X..., 25 ans, a présenté des hémorragie utérines en janvier 1936, en juillet 37 et en novembre 37. Depuis juin 37, elle a perdu l'appétit et se force pour manger. Depuis la même date, elle s'affaiblit et devient nerveuse.

En février 1938, elle éprouve des douleurs dans les jambes, les articulations, l'abdomen, avec une température de 38° à 38°6; on pense d'abord à une appendicite. Alitement le 16 février. La malade est déjà pâle. L'incident fébrile dure une quinzaine de jours. Nouvelle période fébrile un mois après, qui dure aussi quinze jours. Deux fois encore reviennent les épisodes fébriles. La malade s'affaiblit et pâlit de plus en plus. On examine le sang et on donne du foie et des extraits hépatiques. L'état s'aggrave en avril et mai 1938. Les règles d'abord normales, deviennent abondantes et prolongées. Il apparaît des ecchymoses spontanées, des hémorragies gingivales, des épistaxis, Des vomissements non alimentaires surviennent depuis un an, mais sont de plus en plus fréquents.

EXAMENS DE SANG

DATES	22-II-33	9-III-38	23-III-38	22-IV-33	25-V-33	13-VI-33
Hématies	1,413,600	2,236,100	1,903,400	2,132,600	2,549,000	1,532,000
Hémoglobine	34	47	43	46	56	42
Valeur globulaire	1.09	0.91	1.01	0.93	0.99	1.32
Taille	forte	id.	id.	id.	id.	id.
	anisocytose					id. augmentation du diamètre moyen. Micro, macronormo, macro et mégaloctyose.
Forme	forte	id.	id.	id.	id.	id.
	poikilocytose					id. et légère anisochromie (hy-po et normochromie).
Colorabilité	forte	id.	id.	id.	id.	20 % environ (substance granulo-filamenteuse très abondante).
Réticulocytes	»	»	»	»	»	369 % des globules blancs, 51,920 par millim. cube.
Hématies nucléées	1 % des H. normales	1 0/00 des H. normales	70 %	1/2000 hém. norm.	1/5000 hém. norm.	id. Prédominance des macro et des mégaloctoblastes.
Normoblastes						
Microblastes						
Macroblastos						
Mégaloctoblastes						
Plaquettes	»	»	22 %	id.	id.	
			»	»	»	130,000 de petite taille. Absence de plaquettes sur lames.
<i>Leucocytes</i>	6,230	1,650	1,430	1,680	3,720	14,080.
Neutrophiles	17	32	31	16	23	6 (granulations neutrophiles très peu apparentes).
myélocytes	0	0	0	0	1	1 %.
un noyau allongé ..	»	»	»	»	»	5 %.
deux noyaux allongés	»	»	»	»	»	5 %.
plus de 2	»	»	»	»	»	0.
Eosinophiles	0	0	0	0	0	0.
Basophiles	0	0	0	0	1	0.
Lymphocytes	80	66	52	77	64	3.
Mononucléaires	1	1	12	5	7	54 monocytos (9 à grains).
Formes de transition ..	2	1	4	2	2	28 cellules de Gumprecht.
Formes anormales	0	0	1 cellule de Turk	0		9 cellules souches myéloblastiques.

Examen : C'est dans cet état qui s'aggrave de semaine en semaine que nous voyons la malade le 13 juin 1938. La fièvre qui depuis une quinzaine atteignait 38° le matin et 39° à 40° le soir, est aujourd'hui (après la fin des règles exagérées) un peu moins élevée. La pâleur est extrême. Aucun ictère. Langue normale. En diverses régions, colonies de taches purpuriques. Aucune adénopathie; rate normale ou presque à la percussion comme à la palpation. Tachycardie. Bruits du cœur éclatants, pas de souffle; volume du cœur un peu augmenté. Tension artérielle au Pachon 15-6 1/2. Moyenne 7 1/2. Index 3 1/2. Graisse sous cutanée assez bien conservée. Anorexie complète.

GastroscoPie. Dr F. MOUTIER, le 15 juin 1938.

Examen facile. Estomac petit, hypertonique, peu tolérant à l'air. Nulle fragilité de la muqueuse. Estomac très pâle. Pas d'hypersécrétion. Plis normalement développés : rien de près, ni de loin n'évoque l'idée d'une maladie de Biermer. Sur la face antérieure, en amont du pilier antérieur, se voient, à quelques centimètres l'un de l'autre, deux hématomas, dont l'un se trouve à un confluent de plis, l'autre en surface lisse. Ce ne sont pas des taches de purpura, mais des élévations coniques, larges de trois à quatre millimètres, hautes de trois millimètres environ. Elles sont de couleur pourpre et centrent un petit lacis de capillaires.

EPREUVES DES SYNDROMES HEMORRAGIQUES

	22 fév. 38	13 juin 38	Remarques
Coagulation en petits tubes	6"	7"	temps diminué
Rétraction		nulle	
Aspect du caillot	plasmatique	plasmatique	
Aspect du sérum	—	absence de sérum	
Temps de saignement.	—	très prolongé	épreuve arrêtée après 25' le saignement
Epreuve du lacet	—	normale	continuant aussi abondant qu'au début.

Résistance globulaire le 22 février 1938 : H. légère 46. H. nette 42. H. totale 34.

Myélogramme. Ponction sternale du 13 juin 1938. Polynucléaires neutrophiles 1 %. Lymphocytes 2,5. Monocytes 1,5. Ombres de Gumprecht 1,5. Myéloblastes 11,5. Erythroblastes 82, normaux et anormaux. Hématies : augmentation du diamètre moyen, anisocytose très marquée, micro, normo, macronormo, macro et mégaloeytose, poikiloeytose marquée, polychromie intense.

Réactions de Wassermann, Hecht et Kahn négatives.

Evolution. En raison des signes cliniques et hématologiques, nous posons le diagnostic d'érythromyélrose aiguë à la dernière période. Nous prescrivons cependant de poursuivre l'hépatothérapie et les transfusions de sang et d'injecter des extraits de plaquettes.

Le 10 juillet 1938, notre Collègue nous annonce la mort de la malade. Les symptômes s'étaient progressivement accentués, la température oscillait entre 39° et 41°. Anorexie la plus complète. Ecchymoses spontanées, purpura et surtout hémorragies nasales et gingivales. Mort dans l'affaiblissement excessif.

OBSERVATION XXX.

Cas II de M. Paul CHEVALLIER.

« Erythromylose avec aplasie médullaire ».

M. Mich... Joseph, 46 ans. 5 octobre 1938.

Le malade a été bien portant jusqu'à fin janvier 1938, date à laquelle il a eu une petite crise de rhumatisme dans les poignets et les doigts. En février 1938, il a eu la grippe, au cours d'une épidémie régionale.

En mars 1938, son médecin s'aperçoit qu'il est pâle; dès ce moment le malade fait de temps en temps des ecchymoses spontanées et a du purpura aux cuisses. Un examen de sang, le 22 mars 1938 montre : Hématies 4.240.000. Leucocytes 8.900. Dont % : polynucléaires neutrophiles 38, éosinophiles 9, monocytes 24, lymphocytes 24, lymphoblastes 2; il est signalé qu'on trouve sur lame un nombre important de globules rouges nucléés.

Depuis cette date le malade est traité par l'hépatrol. Hépatrol buvable et hépatrol injectable (une injection tous les deux jours). Sous l'influence de ce traitement, le malade dont l'embonpoint était déjà assez grand, grossit un peu, mais reste aussi faible et a de temps en temps des ecchymoses et des pétéchie. Il a très bon appétit et il ne souffre pas.

Second examen de sang, le 2 avril 1938 : Gl. R. 4.020.000. Hg. 80. Val. glob. 0,99. Gl. Bl. 6.600. Dont % : Polynucléaires neutrophiles 37. Eosinophiles 6. Basophiles 3. Mononucléaires 53. Myélocyte 1. Globules rouges, de forme et de coloration anormales; anisocytose et polychromatophilie. 3 mégalo blastes et 17 normoblastes pour 100 leucocytes. — Examen du 2 mai 1938 : Gl. R. 4.220.000. Hg. 85. V. gl. 1. Gl. bl. 8.200. Dont, pour cent : Polynucléaires neutrophiles 21. Eosinophiles 13. Basophile 1. Mononucléaires 65. Même anomalies des globules rouges, 1 mégalo blastes et 11 normoblastes pour cent leucocytes. Beaucoup de normoblastes ont un noyau en caryokinèse. — Examen du 6 juillet 1938 : Gl. R. 4.240.000. Hg. 87. Val. glob. 1,02. Gl. Bl. 11,200, dont % : Polynu-

cléaires neutrophiles 26. Eosinophiles 5. Basophiles 1. Lymphocytes 39. Monocytes 19. Lymphoblastes 4. Myélocytes 6. Les globules rouges nucléés sont très nombreux, on en compte 5 à 6 %; ce sont des mégalo-blastes 12 % leucocytes et des érythroblastes 23 % leucocytes. Poïkilocytose. Polychromatophilie. Anisocytose. Nombreux réticulocytes.

Ces examens de sang ont été faits par le D^r ARNAUD, à Tours et le D^r CAYALA, à Châteauroux.

En mai et juillet, on a en outre recherché l'azotémie (0 gr. 50) et le Wassermann (négatif).

Examen le 5 octobre 1938. Malade gras, ne souffrant pas, ayant très bon appétit, mais très faible. La pâleur des muqueuses et des conjonctives est nette. Le malade se plaint d'un prurit assez vif des bras et des jambes depuis mars dernier. Il présente quelques ecchymoses, en particulier plusieurs sur l'épaule et quelques-unes sur le reste du corps, ces ecchymoses venant spontanément, de façon irrégulière. La langue n'est pas lisse, mais présente des pétéchie. Petites ulcérations aphteuses sur les gencives : depuis quinze jours seulement le malade a commencé à saigner des gencives et tous les jours il saigne un peu et a des crachats salivaires sanguinolents. Il n'a pas de fièvre, dit-il; il précise que non seulement il n'a pas maigri, mais qu'il a engraisé malgré sa grande fatigue et son petit syndrome hémorragique. Il n'y a cependant aucun œdème, aucune adénopathie. La rate est augmentée de volume, elle est percutable sur 8 travers de doigt et affleure les fausses côtes.

Examen de sang du 7 octobre 1938 par Mme Z. ELY : Gl. R. 2.964.000. Hg. 60. Val. glob. 1,01. Anisocytose : micro, normo et macronormocytose. Poïkilocytose assez marquée. Polychromatophilie marquée. Hématies granulofilamenteuses 10 à 15 %. Hématies nucléées 27 pour cent leucocytes. Normoblastes 22,5. Macroblaste 1, microblastes 3,5. Leucocytes 11,024. Dont, pour cent : Granulocytes neutrophiles 28. Granulocytes éosinophiles 3. Granulocytes basophiles 2,5. Lymphocytes 17. Monocytes 48. Cellules-souche myéloblastiques. Détail des agranulocytes : Petits lymphocytes 11. Moyens monocytes à granulations azur 0,5. Moyens monocytes sans granulations azur 5,5. Grands monocytes à granulations azur 0,5. Grands monocytes sans granulations azur 29,5. Formes de transition 9,5. Cellule-souche myéloblastique 1. Ombres de Gumprecht 9. Détail des neutrophiles : Promyélocytes 1. Myélocytes 21. Métamyélocytes 5. Un noyau allongé 19. Deux noyaux 19. Trois noyaux 30. Quatre noyaux 5. Les granulations neutrophiles sont normales. Plaquettes 80.000; on ne trouve pas de plaquettes sur lames.

Coagulation en petits tubes : 6 minutes (2 tubes). Irrétractilité complète du caillot (2 tubes). Caillot plasmatique typique (2 tubes). Temps de saignement : On arrête l'épreuve à 25 minutes, le saignement continue avec la même intensité qu'au début de l'épreuve. Signe du lacet :

apparaît après 5 minutes, fortement positif après 10 minutes et relâchement. Sérum : absence (2 tubes).

Il est prescrit trois ampoules de coagulène par jour, une injection intra-fessière de 20 cc. de sang humain tous les deux jours, et trois doses de splénogastrine par jour (extrait hépato-splénique et fer).

Quinze jours après, le Dr H. CHAZELAS qui soigne le malade, nous écrit que le traitement a été bien suivi. Le malade n'a plus eu ni hémorragie, ni purpura, ni prurit; il se sent un peu plus fort. Huit jours après même, il a pu déjeuner en ville et a chassé pendant quelques heures.

Le 8 novembre 1938, c'est-à-dire juste un mois après la première consultation, le malade vient nous faire admirer son état : absence complète de syndrome hémorragique, amélioration légère, mais nette de l'état général, bon appétit, essoufflement moindre. Poids stationnaire (84 kg.). Absence complète d'œdème. Aucune adénopathie. Rate perceptible sur six travers de doigt affleurant le rebord des fausses côtes dans l'inspiration forcée. Soucle sus-apexien léger, mais assez étendu. Tension artérielle 17—5 (sic). Moy. 7. I. O. : 7 à 8 (PACHON).

Examen du sang ce même jour : Gl. R. 2.340.000. Hg. 55. Val. glob. 1,17. Anisocytose : micro, normo, macronormocytose et quelques macrocytes. Poikilocytose assez marquée. Anisochromie et polychromatophilie. Hématies granulo-filamenteuses 10 % environ. Hématies nucléées 12 pour 100 leucocytes : Normoblastes 10. Macroblastes 1,5. Microblastes 0,5. Glo. Bl. 23.580, dont pour cent : Granulocytes neutrophiles 39,5. Granulocytes éosinophiles 10,5. Granulocytes basophiles 1,5. Lymphocytes 15. Monocytes 25,5. Éléments intermédiaires entre les deux types 3. Cellules-souches lymphoblastiques 2. Cellules-souches myéloblastiques 3. — Détail des agranulocytes : Petits lymphocytes 6. Moyens mononucléaires à granulations azur 1. Moyens mononucléaires sans granulations azur 8. Grands mononucléaires à granulations azur 3,5. Grands mononucléaires sans granulations azur 16,5. Éléments intermédiaires entre lymphocytes et monocytes 3. Formes de transition 5,5. Cellules à type leucoblastique 5. Ombres de Gumprecht 22 % leucocytes. Détail des neutrophiles : Promyélocytes 3. Myélocytes 10. Métamyélocytes 6. Un noyau allongé 28. Deux noyaux 23. Trois noyaux 26. Quatre noyaux 3. Cinq noyaux et plus 1. Les granulations neutrophiles sont normales. Plaquettes 116.000. On trouve sur lames quelques rares plaquettes d'aspect normal. Coagulation en petits tubes 6 minutes (2 tubes). Irrétractilité complète du caillot (2 tubes). Caillot plasmatique typique (2 tubes). Temps de saignement 64 minutes et demie. Signe du lacet, apparaît après 5 minutes, positif moyen après 10 minutes et relâchement : une trentaine de pétéchies d'assez grande taille. Absence de sérum.

Myélogramme (Ponction sternale). L'aiguille retire une pulpe mé-

dullaire très pauvre en cellules. Sur lame les éléments, nucléés ou non, sont éloignés les uns des autres. L'impression première est d'une moelle aplasique.

Pourcentage : Polynucléaires neutrophiles 13,5. Promyélocytes neutrophiles 2,5. Myélocytes neutrophiles 5. Métamycocytes neutrophiles 1,5. Polynucléaires éosinophiles 4. Promyélocytes éosinophiles 0,5. Polynucléaires basophiles 2. Lymphocytes 2,5. Monocytes 8,5. Ombres de Gumprecht 6. Noyaux libres 5. Cellules souche lymphoblastique 0,5. Cellules souche myéloblastiques 1. — Erythroblastes : Microblastes 3. Normoblastes 30. Macronormoblastes 6,5. Macroblastes 4. Mégaérythroblastes 3. Proérythroblastes 0,5. Erythroblastes en mitose 0,5. Présence d'hématies avec anneau de Cabot.

CONCLUSIONS

1. L'érythromyélose est encore appelée érythémie aiguë, myélose érythémique aiguë, érythroblastose aiguë, maladie de di Guglielmo, du professeur de Naples qui l'a bien étudiée et séparée des autres affections; elle nous paraît identique à la leucanémie telle que l'a décrite LEUBE.

2. Par son début, son tableau clinique, son évolution, son pronostic et sa résistance à tous les traitements connus, l'érythromyélose aiguë ressemble à la leucémie aiguë.

3. Elle s'en distingue par l'examen du sang et de la moelle osseuse qui montrent une prolifération anormale quasi exclusive de la série rouge. Les érythroblastes de tous types et les cellules-souches des globules rouges passent dans le sang en grande quantité et gavent la moelle.

4. Les formes avec hypoplasie médullaire demandent de nouvelles recherches. Entre la leucose aiguë et l'érythromyélose existent des syndromes d'érythroleucomyélose aiguë. Peut-être est-ce dans les cas intermédiaires que s'observent, exceptionnellement d'ailleurs, des stomatites et des angines nécrotiques ?

5. Le diagnostic se pose avec la leucose aiguë, l'anémie gravissime fébrile aiguë, si facile à guérir par un traitement convenable, l'anémie de Biermer dont elle se distingue par l'absence de mégaloctose et de myéloblastose spécifique et avec les diverses anémies. Il se pose aussi avec d'autres affection, en particulier, les autres érythroblastoses et les érythromyéloses dues à des métastases cancéreuses : ces dernières affections posent un problème de parentés morbides.

6. La cause est inconnu. La leucémie érythroblastique ou leucose transmissible des poules d'Ellermann suggère que l'érythroblastose aiguë est due à un virus et qu'elle s'apparente à la leucomyélome aiguë, à des anémies moins graves, à des syndromes non sanguins et à des tumeurs. D'autres hypothèses étiologiques et pathogéniques ont été faites dont aucune n'a encore conduit à des conclusions utiles.

Vu : Le Président de Thèse,
N. FIESSINGER.

Vu : Le Doyen,
M. TIEFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1°) Ouvrages principaux récents.

- DI GUGLIELMO. — Erythrémie aiguë. *Revue Belge des Sciences Médicales*. Tome X, N° 4. Avril 1938.
- BASERGA (A.). — La Mielosi eritremica acuta. *Tipografie Cooperativa Pavia*, 1938, XVI.

2°) Publications diverses.

- BARILE (A.). — Sopra un caso raro di emopatia : reticolo-endoteliosi acuta, monocitoide, con eritremia. *Acc. Med. Fis. Fior. Lo Sperimentale*, 1931.
- BRACALONI (E.). — Sopra un caso di anemia grave a rapido decorso con note di perniciosita e con eritremia. *Riv. di Clin. Med.* 1933.
- BRUGI. — Mielosi eritremica megaloblastica. *Policl. (sez. prat.)*, 1933.
- BOCCHINI (A.). — Contributo clinico alle eritremie acute del lattante, *Pediatria*, Mai 1937.
- BASERGA (A). Eritremia acuta o malattia di Di Guglielmo, Monografia di Haematologica, Pavia, 1938.
- BUSHNELL AND H3LL. — Leukanemia. *Edinburgh med. Journ.*, April, 1906.
- CANALE (P.). — Sopra un caso di mielosi acuta eritremica normo-eritroblastica con reticolo endoteliosi. *Riv. di Clin. Med.*, 1930, n° 9.
- DONATI (A.). — Sindrome leucanemica in gravidanza.
- ESPOSITO (A.). — Mielosi eritremica ipoplastica. *Boll. Soc. Med. Chir.*, Pavia, 1927.
- FERRATA et NEIGREROS-RINALDI. — Anémie grave à type pernicieux avec syndrome hématique leucanémique et formule de leucémie aiguë granulocytaire des organes hémo-poïétiques. *Folia Medica*, n° 13, 1915.
- FORTI (F.). — Su di un caso di mielosi eritremica normoeritroblastica con porpora. *Acc. Med. Fis. Fiorentina*, 29 janv. 1931. *Riv. di Clin. Med.*, n° 1, 1931.
- FONTANA (A.). — Sulle mielosi eritremiche pseudo-aplastiche. *Atti.*, XXXIV, *Congr. Med. Int.*, Rome, Oct. 1928.

- FERRANTI (F.). — Le eritremie. *La Diagnosi*, 1931.
- FRUGONI (C.). — Mielosi eritremica. *Policlin. (sez. prat.)*, Mai 1936.
- GRAUPE. Zur Lehre von der Leukanämie, Leipzig 8°, Breslau, 1904.
- DI GUGLIELMO (G.). — Ricerche dii ematologia : I. Uncaso di eritroleucemia. *Folia Medica*, 1917.
- Eritroleucemia e piastrinemia. *Fol Med.*, 1920.
- Le Eritremie, in Ferrata : « Le Emopatie ». *I. ediz. Soc. Editr. Libr.*, Milano, 1923.
- Eritremie acute. *Boll. Soc. Med-Chir.*, Pavia, 1926, fasc. 4.
- Le Eritremie (Mielosi eritremiche). *Haematol.*, Vol. XVII, Fasc. 6, 1936.
- Un nuovo caso di mielosi eritremica acuta (malattia di Di Guglielmo). *Boll. Soc. Med. Chir. Catania*, 1937.
- Analogie e differenze tra eritremia acuta e leucemia acuta. *Haemat*, 1938.
- La patologia clinica del S. R. E. *Haemat*, 1928.
- GERIOLA (F.). — Eritroleucemia con prevalente eritremia in donna assetta da neoplasia gastrica. *Haemat*, XVIII, 1937.
- INTROZZI (P.). — La puntura della milza nell'anemia perniciosa progressiva. Suo valore diagnostico. *Haemat*. Vol. X, 1929.
- Discussione sulla comunicazione di DI GUGLIELMO. *Boll. Soc. Med. Chir. Catania*, 1937.
- Mielosi globale pseudo-aplastica. *Haemat.*, vol. 7.
- V. LEUBE. — Demonstration eines Falles von Lenkanämie. Würzburg Sitzungsber, 1900.
- V. LEUBE ARNETH. — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd 69.
- LUCE. — Über Leukanämie. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, Bd 77, 1903.
- LÉVY MARG. — Über leukanamische Blutbefunde 8°. Inaug. Diss. Strasbourg, 1909.
- LLAMBIAS. — Leucanémie avec prédominance de cellules de Ricder. *Soc. biol.*, T. 83.
- LATTES (G.). — Eritremia acuta a tipo normoblastico in un lattante *La Pedriatria*, fasc. 12, 1932.
- LAZZARO (G.). — Mielosi eritremia acuta. *Haemat*, 1933, XIV.
- LOI, L. E ROSSIELLO, (L.). — Sull'eritroblastoma multiplo delle ossa. *Arch. It. Anat. Ist. Patol.*, vol. V, 1934.
- MATTIROLO. — Les leucanémies. *Fol. Haemat., Orig.*, 1905.
- MARIOTTI (D.). — Ulcere gastriche multiple in mielosi acuta eritanérmica normoeritroblastica. *Pathologica*, n° 530, 1935.
- MIRAGLIA DEL GIUDICE (M.). — Mielosi eritremica e mielosi eritroleucemia in due lattanti. *Pediatrica*, n° 9, 1936.
- NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Springer Ed., Berlin, 1931.
- NOBÉCOURT, GÉRAUD et CH. RICHTET fils. — Syndrome clinique intermé-

- diaire entre l'anémie pernicieuse aiguë et la leucémie aiguë. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1918, p. 650.
- NOTO (C.). — Mielosi eritromegaloblastica in lattante. *Ped. del. med. prat.*, 1933.
- OBERLING et GUÉRIN. — Leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*. T. XXIII, n° 1, janv. 1934.
- OMODEI-ZORINI. — Eritremia acuta megaloblastica con fenomeni di porpora emorragica. *Boll. Soc. Med.-Chir.*, Pavia, 1927, fasc. 5.
- PARKES AND WEBER. — Policitemia eritrocitosi ed eritremia. Lewis and Co, 1921.
- PREBIL (M.). — Contributo clinico allo studio delle mielosi eritremiche. *La Pediatria*, fasc. 11, 1931, vol. XXXIX.
- PENATI (F.). — Leucemia megaloblastica acuta. Rilievi sul significato dell' eritropoiesi di tipo megaloblastico nelle leucemie eritroblastiche (mielosi eritremiche). *Minerva Medica*, II, 1937.
- PARADISO (F.). — Su un caso di cloromielosi a tipo eritroleucemico. Vol. in onore di R. Jemma. Sormani Edit., Milano, 1934.
- Contributo allo studio dell' eritroblastosi leucemica. *Il Lattante*, Fasc. VIII, 1930.
- PARADISO (A.). — Su di un caso di eritremia cronica con ipertrofia del cuore. *Arch. It. Ped. e Pueric.*, fasc. 5, 1933.
- POUCHÉ (A.). — Osservazione di un caso di eritremia in un lattante. *Haemat.*, fasc. 6, 1936.
- PICENA et BRUERA. — Mielosis eritremica aguda (Di Guglielmo). *Rev. de Pediatria de Rosario.*, 2, n° 2.
- STORTI (E.). — Contributo allo studio della mielosi eritremica. Mielosi eritremica splenomegalica con aplasia mieloide. *Haemat.*, 1936.

